Aus dem Robert Koch-Institut Berlin
Abteilung für Bakteriologie und Seuchenforschung
Direktor: Professor Dr. med. H. Raettig

DIE IMMUNITÄT BEI LEPRA

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

1973

vorgelegt von
Bernd Hentschel
aus Berlin

Aus dem Robert Koch - Institut Berlin
Abteilung für Bakteriologie und Seuchenforschung
Direktor: Professor Dr. med. H.Raettig

DIE IMMUNITÄT BEI LEPRA

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bernd Hentschel
Berlin

Referent: Professor Dr. med. H.Raettig
Korreferent: Professor Dr. med. M.Alexander

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 26. April 1973

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

0.	EINLEITUNG	7
1.	DAS MYCOBACTERIUM LEPRAE	8
1.1	Morphologie	8
1.2	Züchtungsversuche auf künstlichen Nährmedien und Gewebekulturen	8
1.3	Die antigene Verwandtschaft des Leprabakteriums mit anderen Mykobakterien	10
2.	KLINISCHES UND PATHOLOGISCHES SPEKTRUM DER LEPRA	11
2.1	Klinisches Spektrum und Klassifizierung	11
2.2	Histologisches Spektrum der Lepra	16
3.	DER LEPROMINTEST	18
3.1	Einleitung. Das Lepromin	18
3.2	Die Leprominreaktion	19
3.3	Ergebnisse der Leprominreaktion	21
3.4	Die wirksamen Bestandteile des Lepromins	22
3.4.1	Bakterielle Bestandteile	22
3.4.2	Gewebsbestandteile und das "Isopathische Phänomen"	23
3.5	Das Verhältnis der Leprominreaktion zu Hauttesten mit anderen Mykobakterien	27
3.5.1	Tuberkulin- und Leprominreaktion in der Normalbevölkerung	27
3.5.2	Tuberkulin- und Leprominreaktion bei Leprakranken	33
3.5.3	Reaktionen mit anderen Mykobakterien bei Leprakranken	35

3.6	Lepra und Kveim-Test	38
3.7	Erzeugung der Leprominempfindlichkeit durch wiederholte Leprominteste	39
3.7.1	Beim Menschen	39
3.7.2	Bei Versuchstieren	41
3.8	Der Einfluß der BCG-Impfung auf die Leprominreaktion	43
3.9	Die Leprominreaktion und die Immunität bei Lepra	48
4.	LEPRA UND TUBERKULOSE	51
5.	DER EINFLUSS DER BCG-IMPFUNG AUF DIE VERBREITUNG DER LEPRA	55
5.1	Einführung und Grundlagen	55
5.2	Ältere Untersuchungen	56
5.3	Neuere Untersuchungen	59
5.3.1	Uganda	60
5.3.2	Neu-Guinea	64
5.3.3	Burma	65
5.3.4	Vergleich und Diskussion	69
6.	LEPRAINFEKTIONEN BEI VERSUCHSTIEREN	70
6.1	Verlauf der experimentellen Infektion bei Tieren	70
6.2	Impfungen der Versuchstiere	74
6.3	Unterdrückung der Immunantwort bei Tieren	76
7.	DIE ZELLULÄREN IMMUNMECHANISMEN	81
7.1	Allergische Reaktionen vom Spättyp	81
7.1.1	Sensibilisierungsversuche beim Menschen	81

7.1.2	Hauttransplantate bei Leprakranken	87
7.1.3	Das histologische Korrelat der zellulären Immunität	87
7.1.4	Die Übertragung der Allergie vom Spättyp durch Zellen	89
7.2	Die Veränderungen der zellulären Immunität in vitro	90
7.2.1	Die Eigenschaften der Lymphozyten	90
7.2.2	Die Eigenschaften der Makrophagen	98
7.2.3	Die Steuerung der Makrophagen-aktivität	101
7.3	Vergleich und Diskussion	103
8.	DIE VERÄNDERUNGEN DER HUMORALEN IMMUNITÄT UND SEROLOGISCHE REAKTIONEN	107
8.1	Quantitative Zusammensetzung der Serumproteine	107
8.2	Antikörperbildung gegen Mykobakterien	111
8.2.1	Nachweis durch Agar-Diffusionsteste und ähnliche Methoden	111
8.2.2	Nachweis der Antikörper mit der Immunofluoreszenzmethode	116
8.3	Antikörperbildung gegen andere körper-fremde Antigene	117
8.4	Antikörper gegen körpereigene Substanzen	118
8.4.1	Rheumafaktoren	118
8.4.2	Thyreoglobulin-Antikörper	120
8.4.3	Antinukleäre Faktoren und das L.E.-Zellphänomen	121
8.4.4	Anti-Gamma-Globulinaktivität	121

8.4.5	Kryoglobuline	121
8.4.6	Lepra und Autoimmunkrankheiten	122
8.5	Sonstige bei der Lepra beobachtete Serumproteine	124
8.5.1	C-reaktives Protein	124
8.5.2	Das Komplement	125
8.6	Serologische Reaktionen in der Diagnostik der Lepra	126
8.6.1	Komplementbindungsreaktionen	126
8.6.2	Hämagglutinationsreaktionen	127
8.6.3	Der Rubino-Test	128
8.6.4	Der Ausfall der serologischen Teste für Syphilis bei der Lepra	128
9.	ALLERGISCHE REAKTIONEN IM VERLAUF DER LEPRA	129
9.1	Begriffsbestimmung	129
9.2	Das Erythema nodosum leprosum (ENL)	130
9.3	Das Lucio-Phänomen	133
9.4	Die "reversal reaction" und die "down-grading reaction" (Veränderungen der Immunitätslage)	134
10.	DIE ERBLICHE GRUNDLAGE DES IMMUNOLOGISCHEN DEFEKTES DER LEPRA	135
10.1	Epidemiologische Hinweise auf eine erbliche Komponente	136
10.2	Humangenetische Untersuchungen	137
11.	DISKUSSION	139
12.	ZUSAMMENFASSUNG	146
13.	LITERATUR	148

0. EINLEITUNG

Die Lepra hat lange Zeit ein Sonderdasein neben den übrigen medizinischen Fachgebieten geführt. Erst seit ein bis zwei Jahrzehnten wird sie mehr und mehr als ein interessantes Modell einer chronischen Infektionskrankheit erkannt, die sich durch eine besondere Reichhaltigkeit klinischer und pathologischer Phänomene auszeichnet. Diese Reichhaltigkeit ist dabei einerseits die Folge ihres langwierigen Verlaufs, andererseits das Resultat der immunologischen Reaktionsweise des befallenen Organismus, die den Verlauf der Krankheit bestimmt. Es ist anzunehmen, daß die Kenntnis der immunologischen Phänomene der Lepra den Schlüssel zum Verständnis ihrer pathologischen und klinischen Erscheinungen liefert. Andererseits besteht auch die Hoffnung, aus dem Studium der Immunologie der Lepra allgemeinere Aufschlüsse über die Immunmechanismen des Menschen zu gewinnen, da hierbei die Möglichkeit besteht, immunologische Phänomene über Jahre studieren zu können. Dem Studium der Immunologie stehen dagegen eine Reihe von Schwierigkeiten entgegen, deren größte wohl die Unfähigkeit ist, den Erreger der Krankheit in Reinkultur züchten zu können. Immunologische Erkenntnisse können und müssen daher mit einer Vielzahl von Methoden gewonnen werden. Es ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, diese vielfältigen und mit völlig unterschiedlichen Verfahren gewonnenen Erkenntnisse auszuwerten und zu vergleichen und sie nach Möglichkeit in einer einheitlichen Theorie zusammenzufassen.

1. DAS MYCOBACTERIUM LEPRAE

Obwohl die Koch'schen Postulate bei der Lepra noch nicht alle erfüllt sind, wird kaum daran gezweifelt, daß das Mycobacterium leprae der Erreger der menschlichen Lepra ist. (BROWNE (79)). Zwar wurde der Erreger schon vor fast einhundert Jahren von A.HANSEN (1874) entdeckt, da aber bis heute alle Versuche, ihn auf künstlichen Nährmedien zu züchten, fehlgeschlagen sind, blieben die Erkenntnisse über seine Eigenschaften weit hinter denen über andere Bakterien zurück (CARPENTER und MILLER (90)).

1.1 Morphologie

Es handelt sich um ein 1 bis 8µm langes und 0,2 bis 0,5µm dickes säurefestes Stäbchen, das sich mit der ZIEHL-NEELSON-Färbung darstellen läßt. In seiner Größe, Form und in seinem färberischen Verhalten ähnelt das Leprabakterium sehr dem Tuberkelbakterium, es läßt sich jedoch deutlicher mit Karbolfuchsin anfärben. Meist liegt Mycobacterium leprae entweder in Form von "Zigarrenbündeln" oder in größeren, als "Globi" bezeichneten Anhäufungen vor (CARPENTER und MILLER). Es ist, genau wie das Mycobacterium lepraemurium, der Erreger der Rattenlepra, ein obligat intrazellulärer Parasit.

1.2 Züchtungsversuche auf künstlichen Nährmedien und Gewebekulturen

Über die unzähligen Versuche, Mycobacterium leprae auf künstlichen Medien zu züchten, wird hauptsächlich in der älteren Literatur berichtet. CHAUSSINAND (96) legte 1947 allein über 1200 Kulturen von 155 lepromatösen Kranken auf

140 verschiedenen Medien an und beobachtete in sieben Fällen das Wachstum säurefester Stäbchen: in vier Fällen handelte es sich um "atypische Mykobakterien", in zwei Fällen um M.tuberculosis und in einem Fall konnte er nicht sicher ausschließen, daß tatsächlich M.leprae gewachsen war. Die Schwester MARIE-SUZANNE, SOHIER und NOEL (276) konnten ein säurefestes Stäbchen züchten, das sie für M.leprae hielten. Es dürfte sich dabei höchstwahrscheinlich um M.marianum gehandelt haben (LANGUILLON und CARAYON (241)). In einer Übersichtsarbeit bestreiten BECHELLI und ROTBERG (47), daß M.leprae jemals gezüchtet worden ist: wenn über das Wachstum von säurefesten Bakterien, die von Leprakranken gewonnen wurden, berichtet wird, so handelt es sich entweder um gemeinsam mit M.leprae vorkommende Bakterien oder um nahe verwandte atypische Mykobakterien. Da M.leprae ein obligat intrazellulärer Parasit ist, sind zahlreiche Versuche unternommen worden, ihn in Gewebekulturen zu züchten bzw. zu erhalten. HANKS (192) konnte schon 1947 Leprabakterien in menschlichen Fibroblastenkulturen 14 bis 34 Tage lang erhalten; kurzfristig konnte er dabei eine Zunahme der Bakterien beobachten, dieser folgte jedoch stets eine Verringerung der Zahl der Erreger, sodaß deren absolute Zahl konstant blieb. REES und GARBUTT (362) konnten 1962 den Erreger der Rattenlepra, M.lepraemurium, in Rattenfibroblasten über 500 Tage lang erhalten und vermehren. 1965 beschrieb dann GARBUTT (159) auch das begrenzte Wachstum von M.leprae in Rattenfibroblasten. JADIN 1966 (207) konnte Leprabakterien in Fibroblasten der menschlichen Haut, die in einem mit menschlichem Serum angereicherten Medium kultiviert wurden, zur Vermehrung bringen. Dabei entwickelten sich bis zu 500 "Globi" pro Zelle. OLITZKY und GODINGER (322) konnten M.leprae in Eagle-Medium, das mit Extrakten saprophytärer Mykobakterien und mit menschlicher Haut angereichert wurde, mehrere Monate lang erhalten. MUROHASHI und YOSHIDA (309) gelang es 1969, M.leprae

in einem künstlichen Medium, das mit einer Suspension bakterienhaltiger, menschlicher Leprome angereichert war, 20 Wochen lang zu erhalten. Aus beinahe einem Jahr alten Kulturen gewannen sie eine Bakteriensuspension, die sie Versuchspersonen intradermal injizierten. Diese Suspension erzeugte eine ebensolche Reaktion wie das Dharmendra-Antigen (eine übliche Bereitung des Lepromins, siehe Abschnitt über den Lepromintest), woraus die Verfasser schlossen, daß es sich bei diesem Erreger um M.leprae gehandelt haben müsse.

1.3 Antigene Verwandtschaft des Leprabakteriums mit anderen Mykobakterien

Es steht außer Frage, daß das Mycobacterium leprae mit anderen Mykobakterien Antigene gemein hat (ABE (4)), diese sind jedoch wegen der Schwierigkeit, M.leprae gereinigt zu erhalten, nur sehr schwer zu isolieren. PARLETT und YOUMANS (332,333) teilten die Mykobakterien nach den in ihnen enthaltenen Antigenen, die sie mit der Agar-Doppeldiffusionsmethode nach OUCHTERLONY identifizierten, anfangs in vier (332), später in acht (333) Gruppen auf. Da sie von M.leprae kein Kulturfiltrat gewinnen konnten, war das Leprabakterium in diesem Schema auch nicht enthalten. Es ist jedoch nicht anzunehmen, daß sich dessen antigene Struktur prinzipiell von der anderer Mykobakterien unterscheidet. TUMA und SILVA (455) stimulierten beim Kaninchen durch Injektion einer reichlich Leprabakterien enthaltenden Suspension menschlicher Haut die Antikörperbildung gegen M.leprae und zahlreiche andere Mykobakterien und nahmen an, daß mindestens zwei Antigene des Leprabakteriums auch in anderen Mykobakterien enthalten sein müssten. Diese beiden Antigene fanden sich auch bei folgenden Erregern: M.tuberculosis, M.marianum, M.platipoecillus,

M.marinum, M.butyricum und M.balnei. PEPYS et al. (339) und PEPYS (338) führten mit einem Anti-Tuberkulosenserum vom Kaninchen Doppel-Diffusionsteste in Gel mit verschiedenen Leprominen (siehe Abschnitt 3) und Tuberkulinen durch. Sie fanden drei präzipitierende Antigene, die in allen Leprominen und Tuberkulinen enthalten waren, was auf eine enge immunologische Verwandtschaft des Leprabakteriums mit dem Tuberkelbakterium hinwies. Kürzlich verglich KWAPINSKI (236) die zytoplasmatischen Antigene der Mykobakterien und konnte eine besonders enge immunologische Verwandtschaft des Leprabakteriums mit M.avium, M.gallinarum, M.simiae, M.chitae, Mycococcus, Actinomyces und M.lepraemurium feststellen. KWAPINSKI hofft, diese engen Beziehungen bei der Entwicklung eines Impfstoffes ausnutzen zu können. Über die Fähigkeit der verschiedenen Mykobakterien, Hautreaktionen zu erzeugen, wird im Abschnitt 3.5 und über die Antikörperbildung der Leprakranken gegen andere Mykobakterien als M.leprae im Abschnitt 8.2 berichtet.

2. KLINISCHES UND PATHOLOGISCHES SPEKTRUM DER LEPRA

2.1 Klinisches Spektrum und Klassifizierung

Der Verlauf der Lepra kann als fortlaufende Gast-Wirt-Beziehung angesehen werden, die maßgeblich durch die Fähigkeit des Wirtes, den eindringenden Erreger zu vernichten, bestimmt ist (BROWNE (79)). Je nach dieser Fähigkeit kann sie als selbstheilende, kaum oder nicht bemerkte Infektion durch ein schwach pathogenes Bakterium oder als schwerster verstümmelnder Prozeß verlaufen. Klinisch und pathologisch können zwei polare Formen der Krankheit unterschieden werden (COCHRANE und SMYLY (208), TURK und

BRYCESON (458)): die lepromatöse Lepra, die sich durch große Knoten, eine massive Infiltration des Gewebes durch Mykobakterien und Histiozyten sowie die Unfähigkeit des Wirtes auszeichnet, sich der in großen Mengen vorkommenden Erreger zu entledigen, und die maculo-anästhetische Lepra, wegen ihrer Ähnlichkeit mit dem Lupus vulgaris "tuberkuloide Lepra" genannt, bei der nur spärliche Hautmanifestationen und wenig Bakterien gefunden werden, die aber durch den Befall der peripheren Nerven charakterisiert wird. Die tuberkuloide Form geht mit einer starken Abwehr des Wirtes einher ("high resistance"), die Patienten sind lepromin positiv, bei der lepromatösen Form fehlt die Abwehr des Wirtes weitgehend ("low resistance"), die Patienten sind lepromin negativ. Die Prognose der tuberkuloiden Form ist günstig, die der lepromatösen sehr ungünstig. Eine Zwischenform, die sowohl Elemente des einen wie des anderen polaren Typs zeigt, wurde 1940 von WADE (470) als "borderline" (Grenzform) und von KHANOLKAR und COCHRANE 1956 (221) als "dimorphe" Lepra bezeichnet. Auf dem sechsten Internationalen Kongreß für Leprologie in Madrid (1953) wurde eine Einteilung beschlossen, in der die polaren Formen der Krankheit noch in mehrere Untergruppen aufgeteilt wurden (ANONYMUS (1)):

Lepromatöser Typ (L)	Tuberkuloider Typ (T)
macular	macular
diffuse	minor tuberculoid
infiltrated	major tuberculoid
nodular	
neuritic, pure	neuritic, pure

Indeterminierte Gruppe (I)

macular
neuritic, pure

Borderline Group (B)

infiltrated
(others ?)

Diese Einteilung ist niemals allgemein akzeptiert worden. Es handelt sich aber trotzdem um den bis dahin bedeutendsten Versuch, die klinischen Erscheinungen der Lepra zu systematisieren. Da sich der Bereich zwischen den beiden polaren Formen als sehr weit und die klinischen Erscheinungen dazwischen als äußerst vielgestaltig erwiesen, führten COCHRANE und SMYLY 1964 (108) noch den Begriff der "low resistance tuberculoid leprosy" ein. Alle bisher genannten Einteilungen stützten sich zur Hauptsache auf klinische Beobachtungen. In neuerer Zeit sind mehrere Versuche unternommen worden, die klinischen, immunologischen und pathologischen Phänomene der Krankheit zu korrelieren und sie alle gleichermaßen zu berücksichtigen. Die bekannteste Einteilung dieser Art ist die von RIDLEY und JOBLING, 1962 und 1966 (376 und 377) , die 1969 noch von RIDLEY und WATERS (378) ergänzt wurde. Diese Autoren berücksichtigen folgende Kriterien: das klinische Bild, die histologische Untersuchung, das Ausmaß des Bakterienbefalls (Bakterien-Index), den Lepromintest und das Ausmaß des Nervenbefalls. Die Verfasser gehen davon aus, daß zwischen den beiden Extremformen der starken und der fehlenden Abwehr ein kontinuierliches Spektrum besteht, in das die Zwischenformen je nach ihrer immunologischen Reaktionsweise einzuordnen sind. Der Zuordnung des einzelnen Falles zu einem bestimmten Krankheitstyp haftet daher stets etwas willkürliches an, und viele Fälle sind auch mit dem folgenden Schema nicht exakt zu beschreiben. Die Verfasser schlagen vor, das Spektrum der Lepra in folgende Gruppen zu unterteilen:

TT tuberculoid polar (high resistance form)
BT borderline tuberculoid
BB borderline
BL borderline lepromatous
LI indefinite lepromatous
LL lepromatous polar (low resistance form)

Außerdem gibt es noch die indeterminierte Form (indeterminate, I). Diese wird als Anfangsstadium aufgefaßt, von dem sich die Krankheit entweder zu einer der obengenannten Formen entwickelt oder aber spontan heilt. Nur die beiden polaren Formen können als stabil angesehen werden, bei allen anderen Formen sind Entwicklungen zum einen oder anderen Pol, d.h. Verbesserungen bzw. Verschlechterungen der Immunitätslage möglich. Am häufigsten tritt ein solcher Tendenzumschwung bei der Grenzform (borderline, BB) auf, die als ausgesprochen instabil bezeichnet werden muß. Ein Tendenzumschwung zum lepromatösen Pol wird als "downgrading reaction", der zum tuberkuloiden Pol als "reversal reaction" bezeichnet (BROWNE (79)). LEIKER (253) unterteilte das Spektrum noch feiner als RIDLEY und JOBLING: zwischen den beiden polaren Formen unterscheidet er sechs verschiedene Untergruppen; die indeterminierte Form faßt er als Vorläufer einer Zwischenform auf. Je weiter man sich in diesem Spektrum dem lepromatösen Pol nähert, desto größer wird die Neigung zu Rezidiven und desto schwächer wird der Ausfall der Mitsuda-Reaktion. LEIKER weist darauf hin, daß Patienten, die nach der Madrider Klassifizierung als "lepromatös" bezeichnet worden wären, durchaus nicht lepromin-negativ sein müssen, sondern schwach positive Reaktionen zeigen können (siehe Abschnitt 3). Durch diese Einteilung können nach seiner Meinung sehr viel differenziertere Aussagen über die Immunitätslage als mit den herkömmlichen Methoden getroffen werden. Einen eigenständigen Versuch, immunologische Phänomene bei der Klassifizierung zu berücksichtigen, hat

LANGUILLON 1964 (237) und 1966 (239) unternommen. Die Beziehung zwischen dem angreifenden Leprabakterium und dem sich verteidigenden Wirt kann sich nach LANGUILLON (237) auf vier verschiedene Weisen abspielen:

1. Sehr gute Abwehrlage:
   alle Bakterien werden nach ihrem Eindringen in den Wirt zerstört. Die Mitsuda-Reaktion ist stark positiv.

2. Gute Abwehrlage:
   nicht alle Bakterien werden abgetötet, sie vermehren sich in den Schwann'schen Zellen, was zur Ausbildung einer maculo-anästhetischen Form der Lepra führt. Histologisch findet man reichlich Epitheloidzellen. Diese Form heilt in West-Afrika in 50 % der Fälle spontan.

3. Keine Abwehr seitens des Wirtes:
   die Bakterien vermehren sich ungehemmt, insbesondere im Retikuloendothelialen System. Histologisch findet man Virchowsche Schaumzellen als Zeichen der Anergie des Gewebes. Diese Zellen sind pathognomonisch für die lepromatöse Lepra. Die Leprominreaktion ist und bleibt negativ, Rückfälle sind häufig, die Prognose ist ungünstig.

4. Inkonstante Abwehr:
   die Abwehrlage des Wirtes schwankt. Diese Patienten sind in den breiten Zwischenbereich einzuordnen.

LANGUILLON unterscheidet zwischen den beiden polaren Formen noch vier Zwischenformen: "paratuberculoide", "tuberculoide réactionnelle", "borderline" und "paralépromateuse". Diese Formen sind unbeständig und können ineinander übergehen. LANGUILLON (238) berichtet sogar über einen Tendenzumschwung in die tuberkuloide Richtung ("reversal reaction") bei fünf polaren lepromatösen Kranken, was sonst nur von Kranken der Zwischengruppen bekannt ist. Auch FERNANDEZ, CARBONI, MERCAU und SERIAL (154) konnten eine solche "re-

versal reaction" mit Ausgang in völlige Heilung bei einem Patienten mit polarer lepromatöser Lepra und bei einem mit lepromatöser Grenzlepra (BL) beobachten. Die Beweglichkeit innerhalb des Lepra-Spektrums scheint also auch noch bei den polaren bzw. fast polaren Formen möglich zu sein, doch handelt es sich hierbei um durchaus seltene Ereignisse, von denen selbst Einzelfälle einer Publikation würdig sind. Obwohl auf dem Gebiete der immunologischen Klassifizierung in den letzten Jahren viel Arbeit geleistet worden ist, wird in einem Memorandum der WELTGESUNDHEITSORGANISATION (492) darauf hingewiesen, daß eine allgemein akzeptierte Einteilung noch immer nicht existiert, was den Vergleich der Forschungsergebnisse aus verschiedenen Laboratorien und Kliniken außerordentlich erschwert oder gar unmöglich macht. Eine immer größere Zahl von Leprologen bedient sich jedoch der Einteilung von RIDLEY und JOBLING (376 und 377) .

2.2 Histologisches Spektrum der Lepra

Das histologische Bild ist für jeden einzelnen Grad der Immunität typisch und für die exakte Einteilung der Krankheit unerläßlich. Die Menge der Bakterien, das Ausmaß der Lymphozyteninfiltration und das Aussehen der histiozytären Zellen sind für die Klassifizierung maßgeblich. In den Hautläsionen der Kranken mit tuberkuloider Lepra findet man eine massive Lymphozyteninfiltration, jedoch kaum Leprabakterien (TURK und BRYCESON (458)), in denen der lepromatösen Kranken beherrschen große helle Makrophagen, die in Form der sogenannten Mikroglobi haufenweise mit Bakterien beladen sind, das Bild. Die säurefesten Stäbchen sind bei der lepromatösen Form meist unversehrt erhalten, während sie am tuberkuloiden Pol eher fragmentiert oder granuliert erscheinen. Nach REES und VALENTINE (363) sowie SHEPARD und McRAE (433) ist anzunehmen, daß nur die so-

liden, vollständig anfärbbaren Leprabakterien leben, und daß alle anderen Formen zugrunde gegangen sein müssen. Diese morphologischen Phänomene werden mit Hilfe einer Skala bewertet, die allen Erscheinungen einen Zahlenwert zuordnet, dessen Summe dann den "Morphologischen Index" (WATERS und REES (480)) ergibt. Das Aussehen der Histiozyten ist für die einzelnen Formen der Lepra charakteristisch (KHANOLKAR (220)). Auf der lepromatösen Seite ist die Leprazelle (Virchowsche Zelle bzw. Schaumzelle) kennzeichnend: ein großer, undifferenzierter, reichlich mit Bakterien beladener Histiozyt mit hellem Zytoplasma, auf der tuberkuloiden Seite findet man dagegen Epitheloidzellen. Die Epitheloidzellen zeigen besonders dann eine starke Abwehr an, wenn sie zusammen mit Lymphozyten vorkommen. TURK und WATERS (461) weisen auf die Besonderheiten des histologischen Bildes der tuberkuloiden Grenzform (BT, "borderline tuberculoid") hin: sowohl in der Haut als auch in den Lymphknoten ähnelt das Zellspektrum dem der Sarkoidose so sehr, daß eine sichere histologische Differentialdiagnose nicht möglich ist. Die Epitheloidzellen nehmen die für die Sarkoidose typische Form an, und gelegentlich können Riesenzellen vom Langhanstyp gefunden werden. Man könnte also annehmen, daß das histologische Bild der Sarkoidose an eine bestimmte Abwehrlage des Organismus gebunden ist. Es ist allerdings auch bekannt, daß ähnliche histologische Strukturen auch bei anderen Krankheiten auftreten können, insbesondere in den Lymphknoten bei einigen Karzinomen (TURK und BRYCESON (458)). Es dürfte sich daher nicht um ein für die Sarkoidose spezifisches Bild, sondern um das morphologische Substrat einer längere Zeit bestehenden Überempfindlichkeit des Gewebes handeln, die imstande ist, fast alle (aber nicht alle) Erreger zu eliminieren (TURK und WATERS (461)).

3. DER LEPROMINTEST

3.1 Einleitung. Das Lepromin

Der Lepromintest ist eine dem Tuberkulintest ähnliche Hautprobe und stellt die wichtigste immunologische Untersuchung der Lepra dar. Seine Bedeutung und Aussagekraft unterscheidet sich von der der Tuberkulinreaktion jedoch erheblich. Da das Mycobacterium leprae nicht gezüchtet werden kann, kann das Antigen "Lepromin" auch nicht aus Kulturen gewonnen werden. Als Ausgangsmaterial dient daher stets das bakterienreiche Gewebe lepromatöser Leprakranker (Haut, Lymphknoten, Leber, Milz), das, autoklaviert und auf unterschiedliche Weise weiterverarbeitet, in die Haut der Testperson injiziert wird. In dieser Hinsicht gleicht das Lepromin daher dem Kveim-Antigen (HART und REES (199)), das auch aus menschlichem Gewebe bereitet wird. Der Test wurde 1919 von MITSUDA (297) eingeführt, 1933 von HAYASHI (200) modifiziert und existiert seit den vierziger Jahren in vielen Variationen. Wichtige Modifikationen stammen von DHARMENDRA (125) , WADE (473) und K.BROWN und STONE (69,70) . Das von DHARMENDRA 1942 beschriebene Lepromin (DHARMENDRA (127,125)) hat den Vorteil, schon recht gut gereinigt zu sein: das autoklavierte menschliche lepromatöse Gewebe wird mit Chloroform gespült, eingetrocknet und der Rückstand zur Entfernung der Lipide in Äther gelöst. Nach dem erneuten Eintrocknen enthält das Pulver vor allem ein Protein, das die Leprominreaktion auslöst. Im Lepromin ist in jedem Falle eine schwer zu bestimmende und schwer zu eliminierende Menge menschlichen Gewebes enthalten, was die Interpretation der Ergebnisse sehr erschwert (KUPER (235)). HANKS et al. (196) bemühten sich daher, ein standardisiertes Lepromin zu entwickeln, um diesen Nachteil zu vermeiden. Folgende Forderun-

gen müssen nach HANKS et al. (196) an ein solches Antigen gestellt werden: die Bakterien sollen möglichst wenig traumatisiert werden, die Menge der Bakterien pro Test soll möglichst gleich groß sein und das menschliche Gewebe ist so weit wie möglich zu entfernen. Eine allgemein gültige Methode, das Lepromin zu bereiten, gibt es bis heute nicht. Auf dem achten Internationalen Kongreß für Leprologie wurde zwar als Standard eine Menge von $1,6 \times 10^8$ Leprabakterien pro Test empfohlen (zit. nach HANKS et al. (196)), doch konnte (MIRANDA (294)) zeigen, daß auch eine 150fache Verdünnung den Ausfall der Reaktion nicht verändert. GUINTO und WADE (186) allerdings beobachteten in einer Versuchsgruppe von sechs- bis neunjährigen Kindern durch eine zehnfache Verdünnung ein Absinken der Leprominempfindlichkeit von 80,2 % auf 21,4 % und in einer anderen Gruppe durch achtzigfache Verdünnung ein Absinken von 91,4 % auf 40,0 %. (HANKS et al. (196)) vermuten, daß bei einer bestimmten, noch unbekannten Verdünnungsstufe eine klarere Unterscheidung zwischen positivem und negativem Ausfall getroffen werden kann und daß dabei gleichzeitig schwere Lokalreaktionen vermieden werden. Bei allen Verdünnungen fällt die Fernández-Reaktion (siehe Abschnitt 3.2) meist sehr schwach aus und sollte vernachlässigt werden.

3.2 Die Leprominreaktion

Bei der Standardmethode werden 0,1 ml Lepromin in den Unterarm der Versuchsperson intrakutan injiziert. Beim positiven Ausfall lassen sich eine Früh- und eine Spätreaktion unterscheiden. Die frühe Reaktion ist nach 24 bis 48 Stunden abzulesen, die Spätreaktion beginnt sich nach einer Woche zu entwickeln und erreicht ihr Maximum nach drei bis vier Wochen. Mit dem reichlich Gewebsbestandteile enthaltenden Mitsuda-Lepromin ist die zweite Reaktion stärker

als die erste, mit hochgereinigten Leprominen, die fast nur Bakterien enthalten, fällt die erste Reaktion stärker als die zweite aus (REES (351)).

Die Frühreaktion ist durch ein Erythem, ein Ödem und eine Verdickung der Haut gekennzeichnet, und entspricht der Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp, wie sie durch Tuberkulin ausgelöst wird. Diese Reaktion wurde, solange man das Mitsuda-Antigen ausschließlich benutzte, nicht sehr sorgfältig beachtet. Sie wurde von FERNANDEZ (148) genauer studiert und trägt heute seinen Namen: Fernández-Reaktion.

Die Spätreaktion wurde von MITSUDA (297) beobachtet und nach ihm benannt. Es kommt hierbei zur Ausbildung von tast- und sichtbaren Knötchen. Diese können bei heftigem Ausfall, zumeist in der vierten Woche (LEIKER (250)), zentral nekrotisieren und ulzerieren. Diese Veränderungen benötigen einige Wochen zur Heilung.

Bei der Fernández-Reaktion findet man eine deutliche entzündliche Reaktion mit massiver leukozytärer Infiltration und nur wenigen Lymphozyten. Das Bild entspricht dem der Tuberkulinreaktion. In ausgeprägten Fällen tritt nach acht bis zehn Tagen eine Bindegewebsvermehrung auf. Im Laufe der zweiten Woche erscheinen Epitheloidzellen, Lymphozyten und auch Riesenzellen; es kommt zur Ausbildung einer deutlichen Fibrose. Bei negativem Ausfall findet man beim Gesunden nur eine flüchtige leukozytäre Infiltration, bei lepromatösen Kranken auch gehäuftes Auftreten von Histiozyten (KUPER (235)), (REES (351)). SAUL et al. (413) untersuchten vier Stunden nach dem Lepromintest die Injektionsstelle histologisch und konnten bei tuberkuloiden, lepromin-positiven Kranken keine säurefesten Stäbchen mehr entdecken, während diese bei den lepromatösen Kranken nicht phagozytiert wurden und noch an Ort und Stelle lagen.

3.3 Ergebnisse der Leprominreaktion

Schon MITSUDA (297) beschrieb, daß bei tuberkuloiden Leprakranken die Spätreaktion fast immer positiv und bei lepromatösen Leprakranken fast immer negativ ausfällt. Diesen beobachtungen ist bis heute nicht widersprochen worden: beim tuberkuloiden Typ sind sowohl die Früh- als auch die Spätreaktion positiv, beim lepromatösen Typ fallen beide Reaktionen negativ aus. Bei den Kranken der Zwischengruppen können die Ergebnisse schwach positiv oder auch negativ ausfallen (DHARMENDRA (129)), (BECHELLI, KEIL und ROTBERG (41)), (BARGEHR (31)). DHARMENDRA (129) machte darauf aufmerksam, daß der Ausfall der Leprominreaktion dem Bakteriengehalt der Haut umgekehrt proportional ist: je bakterienreicher die Haut, desto schwächer die Leprominreaktion. Daraus folgt, daß im Laufe der Therapie, wenn die Anzahl der Bakterien zurückgeht, auch der Ausfall der Leprominreaktion verändert wird. DHARMENDRA und MUKERJEE (131, 132) , sowie MUKERJEE und KUNDU (307) beobachteten allerdings auch, daß der Test viele Jahre nach Abschluß einer erfolgreichen Heilung negativ blieb. Andererseits kann eine einmal positive Leprominreaktion auch dann über Jahre und Jahrzehnte positiv bleiben, wenn kein erneuter Kontakt mit dem Leprabakterium erfolgt (LOWE und McNULTY (269)). Bei Kontaktpersonen fanden DHARMENDRA (129) sowie COCHRANE et al. (107) die Leprominreaktion häufiger positiv als bei solchen Personen, die keinen Kontakt mit Leprakranken hatten. BASU und GANGULY (34) fanden, daß die Reaktion bei gesunden Kontaktpersonen (medizinischem Hilfspersonal) meist sehr heftig ausfällt, besonders dann, wenn die Personen etwa 20 bis 30 Jahre alt sind. GUINTO (179) bemerkte, daß auf Cebu (Philippinen) fast alle Männer und Frauen leprominpositiv sind, die Männer aber trotzdem zwei- bis dreimal so häufig an Lepra erkranken.

3.4 Die wirksamen Bestandteile des Lepromins

3.4.1 Bakterielle Bestandteile

HAYASHI (200) stellte 1933 die Behauptung auf, daß die Leprominreaktion auf die bakterielle Komponente zurückzuführen sein müsse, denn mit einem, aus den bakterienarmen Lymphknoten eines behandelten Leprakranken gewonnenen Lepromin konnte er keine positive Reaktion erzielen. Diese Behauptung wurde dann durch die Untersuchungen DHARMENDRAs (128) gestützt, der mit hochgereinigten Präparaten positive Reaktionen auslösen konnte. LOWE und DHARMENDRA (267) fanden, daß ein fast ausschließlich aus Bakterien bestehendes Lepromin eine starke Früh- und eine schwache Spätreaktion erzeugte. Wurden die Bakterien jedoch zerstört, so konnten sie nur noch eine Frühreaktion auslösen. Nach ihrer Meinung werden daher bei der Zerstörung lösliche Bestandteile frei, die für die Auslösung der Frühreaktion verantwortlich sind. Die Spätreaktion wird demnach durch genau dieselben Substanzen verursacht, diese gelangen jedoch nur sehr langsam, d.h. im Verlauf von Wochen, aus dem unversehrten Erreger. DHARMENDRA (126) suchte daraufhin intensiv nach dem antigen wirksamen Bestandteil des Lepromins. Mit verschiedenen Lösungsmitteln konnte er folgende Substanzen aus den zerstörten Bakterien gewinnen: Proteine, Polysaccharide, Glyceride, Phosphatide und Wachs. Aus der Proteinfraktion konnte er drei verschiedene Komponenten isolieren: Nukleoprotein, säurelösliches und alkohollösliches Protein. Mit allen Bestandteilen führte DHARMENDRA einzeln Hautteste durch. Die Proteinfraktion erzeugte regelmäßig eine starke und die Polysaccaridfraktion gelegentlich eine schwache Frühreaktion. Die Lipide stimulierten keinerlei Reaktionen. Alle drei Proteinfraktionen waren antigen wirksam, am stärksten jedoch das Nukleoprotein. Positive Spätreaktionen konnte DHARMENDRA mit kei-

nem Antigen beobachten. Das bakterienfreie Hautgewebe erzeugte nach intradermaler Injektion keine Hautreaktion mehr. DHARMENDRA (126) schloß daraus, daß allein die Proteinfraktion für den Ausfall der Leprominreaktion entscheidend war und daß die frühe und die späte Reaktion durch ein und dasselbe Antigen hervorgerufen wurden (129): die Frühreaktion durch die leicht löslichen bakteriellen Bestandteile und die Spätreaktion durch das allmähliche Freisetzen derselben Antigene aus dem Erreger. Diese Untersuchungen stammen zwar aus dem Jahre 1941, doch sind größere Arbeiten seit dem über diese Fragen nicht publiziert worden. Nach Untersuchungen von FERNANDEZ (148) erzeugt das Filtrat eines Mitsuda-Antigens ausschließlich Frühreaktionen, was die Thesen DHARMENDRAs unterstützt. DRAPER, REES und WATERS (136) prüften die Wirksamkeit eines enzymatisch gereinigten Lepromins, in dem die Gewebsbestandteile weitgehend zerstört waren. Die tuberkuloiden Patienten reagierten positiv und die lepromatösen Patienten negativ wie mit den herkömmlichen Leprominen. Die Verfasser schließen daraus, daß die bakteriellen Bestandteile des Lepromins für den Ausfall der Reaktion entscheidend sind und daß diese wirksamen Antigene durch Kollagenase und die Fermente des Pankreas nicht zerstört werden.

3.4.2 Gewebsbestandteile und das "Isopathische Phänomen"

Obwohl nach den obigen Untersuchungen angenommen werden muß, daß die bakteriellen Bestandteile des Lepromins für die Reaktion entscheidend sind, darf der Anteil des Gewebes doch nicht völlig vernachlässigt werden. DE FARIA (145) konnte mit einem bakterienfreien "Lepromin" schwache Hautreaktionen bei tuberkuloiden, nicht jedoch bei lepromatösen Patienten erzielen. SAGHER et al. (398,399)

beschrieben schon 1952, daß verschiedene Substanzen, wenn sie in die Haut von Leprakranken injiziert wurden, dort histologische Veränderungen hervorriefen, wie sie sonst nur nach Lepromininjektionen beobachtet wurden. Besonders auffällig dabei war die Häufung großer Schaumzellen. Zunächst beobachteten sie diese Veränderungen nur nach Tuberkulininjektionen (398, 399), später auch nach Injektion anderer Substanzen: Pepton, Milch, Leishmanin, Chinesischer Tusche (400), BCG, Leishmania tropica, Flagellaten sowie nach Bissen von Phlebotomen (403). Da alle diese Reize eine gleiche Reizbeantwortung zur Folge hatten, nannten SAGHER, LIBAN und KOCSARD (401) dies das "Isopathische Phänomen". Es besteht ganz offensichtlich eine Ähnlichkeit mit dem "Köbnerschen Phänomen des isomorphen Reizeffektes" (SAGHER (397)). MIRANDA (295) schlug vor, dieses Phänomen "Faria-Reaktion" zu nennen. Auch KOOIJ und GERRITSEN (230, 231) konnten mit "Leprominen", die sie aus normaler menschlicher Haut, den Lebern Gesunder bzw. Leprakranker und den Milzen Leprakranker bereiteten, Früh- und Spätreaktionen bei tuberkuloiden, nicht jedoch bei lepromatösen Patienten erzeugen. Wurde das Hautgewebe sehr stark zerkleinert, so konnten keine positiven Reaktionen mehr ausgelöst werden. Die Größe der Partikel spielt also ganz offensichtlich eine Rolle. Die Verfasser schlossen daraus, daß es sich bei der Leprominreaktion um eine Fremdkörperreaktion handeln müsse. Später konnten diese Untersuchungen von DAVEY und DREWETT (123) und BEASLY (35) bestätigt werden, die auch "Leprominreaktionen" mit normalem menschlichen Hautgewebe, bzw. mit einem Herzmuskelantigen (35) auslösen konnten. LEIKER (249) konnte mit einer solchen Suspension normaler menschlicher Haut auch Reaktionen bei Gesunden auslösen. FLOCH (157,158) konnte den Effekt eines stark verdünnten Lepromins durch den Zusatz eines Hautextraktes verstärken. LEIKER (249) sowie DAVEY und DREWETT (123) bestätigen, daß normale

menschliche Haut Spätreaktionen auslösen kann; Frühreaktionen, wie sie KOOIJ und GERRITSEN (231) beschrieben, beobachteten sie jedoch nicht. LEIKER (249) verglich die Wirksamkeit des normalen Lepromins mit der eines auf gleiche Weise hergestellten Hautextraktes in verschiedenen Verdünnungen: während bei einer neunzigfachen Verdünnung noch 52,5 % der Versuchspersonen mit dem Mitsuda-Antigen positive Reaktionen entwickelten, wurde bei keiner der 141 Personen nach Injektion des Hautextraktes ein positiver Ausfall gefunden. Bei einer dreißigfachen Verdünnung erzeugte der Hautextrakt in 21 %, das Mitsuda-Antigen in 80 % der Fälle positive Reaktionen. Nach Meinung von LEIKER (249) kann daher bei einem stark verdünnten Lepromin der Gewebsbestandteil vernachlässigt werden. Die Leprominreaktion ist in seinen Augen ein allergisches Phänomen und keine Fremdkörperreaktion. Das Hautantigen kann durchaus zur Klassifizierung der Leprakranken benutzt werden, doch fallen die Reaktionen in der Regel recht schwach aus (REES (351)). In neuerer Zeit versuchte REYES-JAVIER (371) das von SAGHER et al. beschriebene "Isopathische Phänomen" auszulösen. Durch Injektion von destilliertem Wasser konnte das Phänomen ausgelöst werden, nicht jedoch durch das Trauma der Injektion allein. GROTEPASS, KOCK und KOOIJ (178) führten "Leprominreaktionen" mit normaler menschlicher Leber, die nach der Dharmendra-Methode verarbeitet wurde, durch. Schwache Konzentrationen konnten bei keiner Versuchsperson eine Reaktion hervorrufen. Starke Konzentrationen erzeugten dagegen sowohl bei tuberkuloiden als auch bei lepromatösen Leprösen nach zwei Tagen und auch nach vier Wochen positive Reaktionen. Kürzlich (1971) konnte KOOIJ (229) mit einem aus einer Kuhmilz bereiteten Lepromin positive Resultate beobachten. MAEDA (273) injizierte gesunden und leprakranken Versuchspersonen eine Suspension normaler menschlicher Haut. Nach 48 Stunden konnte er bei allen Personen eine Hautreaktion bemerken. Nach 15 Tagen

zeigten die Gesunden und die tuberkuloiden Patienten meist deutliche, die lepromatösen schwache Reaktionen. Je mehr menschliches Gewebe injiziert wurde, desto stärker fiel die Reaktion aus. KLOKKE et al. (225) konnten bei tuberkuloiden Leprösen durch Implantation von Baumwollkügelchen sowie mit einer Hautsuspension Reaktionen erzeugen, die sich nur durch ihre geringere Intensität von der Lepromin-reaktion unterschieden. Sie sahen daher die Leprominreaktion als Fremdkörperreaktion an. KANAAR (215) dagegen konnte weder bei sieben lepromatösen noch bei 14 Patienten mit anderen Krankheiten durch intradermale Injektion von Tuberkulin oder Chinesischer Tusche das von SAGHER et al. beschriebene isopathische Phänomen auslösen. Auch JOB (211) konnte bei lepromatösen Kranken nach intradermaler Tuberkulininjektion dieses Phänomen nicht beobachten. OLMOS CASTRO und ARCURI (324) bemühten sich, die stark divergierenden Anschauungen über den wirksamen Bestandteil des Lepromins zu erklären, und nahmen an, daß es zwei verschiedene Gruppen antigener Faktoren geben müsse. Die der ersten Gruppe lösen eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp aus, können aber keine Änderung der Reaktionslage des Organismus bewirken. Diese Antigene enthalten keine Bakterien und wirken als Hapten. Die Faktoren dieser Gruppe nennen sie "Leprolin". Die der zweiten Gruppe sind komplette Antigene, die die Immunitätslage des Organismus verändern können. Sie enthalten Bakterien und werden von OLMOS CASTRO und ARCURI (324) als "Lepromin" bezeichnet. Die positive "Leprolinreaktion" ist durch die Fernández-Reaktion, die positive "Leprominreaktion" durch die Mitsuda-Reaktion gekennzeichnet. Bei 23 Versuchspersonen fanden die Verfasser Übereinstimmung zwischen dem Ausfall der Leprolin- und der Leprominreaktion. Sie empfahlen daher, den Lepromintest durch den Leprolintest zu ersetzen. Nach MIRANDA (296) handelt es sich bei der Mitsuda-Reaktion nur um ein unspezifisches Phänomen, das

nicht von der Art und Zusammensetzung des auslösenden Antigens abhängt. Eine positive Reaktion zeigt lediglich die Fähigkeit des Organismus an, tuberkuloide Granulome bilden zu können. Diese Fähigkeit ist unabhängig von krankhaften Prozessen und kann von Geburt an bei gesunden Personen vorkommen. MIRANDA (296) stützt seine Anschauungen mit den Ergebnissen früherer eigener Arbeiten (MIRANDA (293)) und denen von PADILHA GONCALVES et al. (328) in denen durch intradermale Injektion von Sporotrichin bei Patienten mit Sporotrichose und bei Gesunden nach ein bis drei Wochen Reaktionen beobachtet werden konnten, die makroskopisch und mikroskopisch der Mitsuda-Reaktion entsprachen. PORTUGAL (343) beschrieb schon früher dasselbe Phänomen nach Injektion von Leishmanin. MIRANDA nimmt an, daß Personen, bei denen mit Sporotrichin positive Spätreaktionen hervorgerufen werden können, auch ebensolche Reaktionen mit Lepromin, Leishmanin und sicher auch mit anderen Substanzen ausgelöst werden können und umgekehrt. Da es sich nach diesen Anschauungen bei der Mitsuda-Reaktion nicht um ein für die Lepra spezifische Erscheinung handelt, nennt er alle ähnlichen Reaktionen "Mitsuda-Phänomen". LEIKER (254) dagegen vermutet, daß M.leprae ein Antigen enthält, das sowohl in der normalen Haut, als auch in anderen Mykobakterien zu finden ist, was die stark voneinander abweichenden Theorien über den Lepromintest durchaus erklären könnte.

3.5 Das Verhältnis der Leprominreaktion zu Hauttesten mit anderen Mykobakterien

3.5.1 Tuberkulin - und Leprominreaktionen in der Normalbevölkerung

Eine sehr große Zahl von Veröffentlichungen beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen dem Ausfall der Tuber-

kulin- und der Leprominreaktion. Die Übereinstimmung der positiven Resultate schwankt nach der Übersicht von REES (351) zwischen 60 % und 97 %. GUINTO, DOULL und MABALAY (180) untersuchten 544 sieben- bis neunjährige Kinder auf den Philippinen und fanden bei 71,9 % positive Tuberkulin- (0,005 mg), bei 4,4 % positive Fernández- und bei 65,3 % positive Mitsuda-Reaktionen. 9,5 % der Tuberkulinnegativen waren mitsudapositiv und 16,2 % der Tuberkulinpositiven waren mitsudanegativ. 55,7 % waren demnach sowohl tuberkulin- als auch leprominempfindlich. Die Kinder mit stark positiven Tuberkulinreaktionen reagierten meist auch mit dem Lepromin sehr heftig. Auch LEIKER (250) fand auf Neu-Guinea stark positive Leprominreaktionen nur unter den tuberkulinempfindlichen Kindern. Da die positive Tuberkulinreaktion auf eine Infektion mit M.tuberculosis hinweist, ist anzunehmen, daß eine Kreuzsensibilisierung zwischen den Tuberkel- und Leprabakterien besteht. GUINTO et al. (180) vermuteten aber auch, daß sich zumindest bei einem Teil der Kinder die Leprominempfindlichkeit getrennt von der Tuberkulinempfindlichkeit entwickelt haben muß. Auch BECHELLI (37) nimmt an, daß sich in der gesunden Bevölkerung in endemischen und nichtendemischen Gebieten die Lepromin- und Tuberkulinempfindlichkeit getrennt voneinander entwickeln. Er fand bei seinen Reihenuntersuchungen in Brasilien häufig mehr leprominpositive als tuberkulinpositive Personen. LOWE und McNULTY (269) untersuchten gesunde Afrikaner mit Lepromin und Tuberkulin: 58 % der Kinder (ein bis fünfzehn Jahre alt) und 80,2 % der Erwachsenen waren tuberkulinpositiv, 35 % der Kinder und 80,5 % der Erwachsenen waren leprominpositiv. Sie vermuteten einen Faktor unbekannter Natur, der beide Reaktionen miteinander verbindet. SWERTS (450) fand, daß in der Nepoko-Region (Kongo) die Bevölkerung sehr viel früher lepromin- als tuberkulinempfindlich wurde und führte dies auf den frühen Kontakt mit Leprabakterien zurück. FERNANDEZ (148) und DHAR-

MENDRA (129) konnten auch eine Übereinstimmung zwischen der Fernández- und der Tuberkulinreaktion feststellen. SHEPARD und SAITZ (436) suchten nach einem quantitativen Zusammenhang zwischen der Stärke der Tuberkulin-, Fernández- und Mitsuda-Reaktion bei gesunden Versuchspersonen. Eine eindeutige Beziehung ließ sich nicht finden, doch scheint eine gewisse Tendenz zu heftigerer Leprominreaktion bei zunehmender Stärke der Tuberkulinreaktion zu bestehen (Tabelle 1).

Tabelle 1:

Stärke der Fernández- und Mitsuda-Reaktion in Abhängigkeit von der Stärke der Tuberkulinreaktion bei gesunden Versuchspersonen (nach SHEPARD und SAITZ (436)).
Angaben in mm.

Tuberkulinreaktion	0 - 4,5	5 - 9,5	10 - 14,5	über 15
Fernández-Reaktion	6,3	5,8	8,7	8,8
Mitsuda-Reaktion	11,1	9,9	10,4	13,7

RICH (373) nahm an, daß es Personen gäbe, die nicht tuberkulinpositiv werden, aber trotzdem positive Hautteste nach intradermaler Injektion von ganzen Tuberkel- bzw. Leprabakterien zeigten. Diese Behauptung wurde von ARONSON und McGETTIGAN (16) gestützt, die bei einem Teil der tuberkulinnegativen Personen Hautreaktionen durch intradermale Injektion von Mykobakterien (BCG) auslösen konnten. Die bisher erwähnten Untersuchungen wurden alle in Gebieten durchgeführt, in denen sowohl Lepra als auch Tuberkulose endemisch waren. Die Untersuchungen über die Leprominempfindlichkeit in Gebieten, in denen die Lepra ausgerottet ist, sind aber von besonderem Interesse. Die erste Untersuchung dieser Art wurde 1934 von CUMMINS und WILLIAMS (120) in Wales durchgeführt. Die 25 untersuchten tuberkulinempfindlichen Personen waren ausnahmslos auch le-

prominpositiv. BECHELLI, KEIL und ROTBERG (41) , AZULAY und CONVIT (21) , ROTBERG, BECHELLI und KEIL (388) , CHAUSSINAND (98) sowie CONVIT, AZULAY, BERMUDEZ und SALGADO (113) konnten diese Ergebnisse in den vierziger und fünfziger Jahren in verschiedenen Teilen der USA und in Frankreich bestatigen: auch sie fanden die Mehrzahl der Erwachsenen in nicht-endemischen Gebieten leprominpositiv. AZULAY (20) führte bei den Carajas-Indianern in Brasilien, die seit über 400 Jahren auf einer abgeschlossenen Insel lebten, auf der weder die Lepra noch Tuberkulose vorkam, den Lepromintest durch, und beobachtete in 7 von 48 Fällen (14,5 %) positive Reaktionen. Alle leprominempfindlichen Indianer waren zwischen 20 und 28 Jahre alt. Die Leprominanergie der 0- bis 20jahrigen entsprach nach AZULAY der der Neugeborenen, und die der 20- bis 28jährigen der der 0- bis 5jährigen Kinder des übrigen Brasilien. AZULAY vermutet, daß der Anteil der anergischen Indianer in den nachsten Jahrzehnten durch naturliche Auslese abnehmen wird. Nach Untersuchungen von LEIKER (252) sind die meisten Erwachsenen der leprafreien Gebiete Neu-Guineas auch dann leprominpositiv, wenn sie nicht tuberkulinempfindlich sind. HINDEN-LENZLINGER (202) fand 1970 in Basel bei 76 hautkranken Patienten nur 14 positive Leprominreaktionen (18,5 %), von 20 Tuberkulosekranken waren 17 (85 %) leprominpositiv und von den acht untersuchten Patienten mit M. Boeck waren alle leprominnegativ. HINDEN-LENZLINGER empfiehlt den Lepromintest zur sehr schwierigen Differentialdiagnose zwischen M.Boeck der Haut und tuberkuloider Lepra in nicht-endemischen Gebieten. Der geringe Anteil leprominpositiver Personen (18,5 %) in der Normalbevölkerung steht in deutlichem Kontrast zu den Ergebnissen anderer Untersucher. Die genannten Untersuchungen weisen darauf hin, daß der positive Ausfall der Leprominreaktion nicht sehr spezifisch sein kann. Wahrscheinlich sind diese positiven Resultate durch Kreuzsensibilisierungen mit anderen Mykobakterien zu erklären, wie sie

PALMER (329) , sowie PALMER und LONG (330) für den Tuberkulintest beschrieben haben. PALMER und LONG (330) wiesen an Meerschweinchen den Effekt von Infektionen mit "atypischen" Mykobakterien (M.avium, M.fortuitum, M.kansasii und skotochromogene Mykobakterien) nach: diese können, genau wie die BCG-Impfung, eine Konversion der Tuberkulinreaktion bewirken. Allerdings ist ihre Wirkung meist sehr viel schwächer als die der BCG-Impfung. ESCUDIE und COURMES (140) führten Lepromin- und Tuberkulintest bei Kindern und Jugendlichen durch, die in häuslicher Gemeinschaft mit Leprakranken lebten, ohne selbst erkrankt zu sein. Von den noch nicht einjährigen Kindern waren 21 % lepromin- und 0 % tuberkulinpositiv. Unter den 15- bis 20jährigen Kontaktpersonen waren 65 % sowohl tuberkulin- als auch lepromin positiv, 22 % nur tuberkulin- und 4 % nur lepromin empfindlich (insgesamt 87 % tuberkulinpositiv und 69 % lepromin positiv), während in einer gleichaltrigen Kontrollgruppe ohne häuslichen Leprakontakt nur 52,3 % tuberkulinempfindlich gefunden wurden. Demnach hatte der Kontakt mit Leprakranken einen Einfluß auf den Ausfall der Lepromin- und der Tuberkulinreaktion. DOULL, GUINTO und MABALAY (135) fanden auf den Mactau-Inseln (Philippinen) eine mit dem Alter zunehmende Lepromin empfindlichkeit und suchten nach dem möglichen Einfluß der Tuberkulinempfindlichkeit auf diese Entwicklung. Von den 6 bis 35 Monate alten Kindern waren 23 %, von den 7- bis 9jährigen Kindern 65 % und von den Erwachsenen 90 % lepromin positiv. Sie fanden in einer anderen Gruppe bei 89,9 % der tuberkulinpositiven und 72,3 % der tuberkulinnegativen Personen positive Mitsuda-Reaktionen und schlossen aus dieser geringen Differenz zwischen beiden Gruppen, daß ein Einfluß der Tuberkulinempfindlichkeit auf die Lepromin empfindlichkeit zwar vorhanden sei, er aber nicht sehr groß sein könne. Die Verfasser untersuchten die mit 10 TU tuberkulinnegativen Kinder auch mit höheren Tuberkulindosen. Bei den Kindern, die erst mit 200 TU tuberkulinpositiv wurden, betrug der

Anteil der leprominpositiven 80,0 %, bei denen, die auch mit dieser Dosierung tuberkulinnegativ waren, 59,7 %. Da nach PALMER (329) angenommen werden muß, daß bei den Kindern, die erst mit sehr hohen Dosen tuberkulinempfindlich werden, sicherlich keine Infektion mit M.tuberculosis sondern mit "atypischen" Mykobakterien vorausgegangen ist, vermuten DOULL et al. (135) , daß auch diese Infektionen einen Einfluß auf die Leprominreaktionen haben. Da aber noch fast 60 % der Kinder, bei denen durch den negativen Ausfall der Tuberkulinreaktion mit sehr hohen Dosen eine Infektion sowohl durch M.tuberculosis als auch durch atypische Mykobakterien ausgeschlossen werden konnte, leprominpositiv waren, kann eine Kreuzsensibilisierung nur für einen Teil der Mitsuda-Reaktionen die Ursache sein. Die untersuchten Kinder waren gesund und stammten aus gesunden Familien, sodaß die Verfasser eine Infektion mit dem Leprabakterium für wenig wahrscheinlich halten. Sie schliessen nicht aus, daß es sich bei der Leprominreaktion um ein Reifungsphänomen handeln könnte. WADE (471) hat die These aufgestellt, daß die Leprominreaktion selbst die Sensibilisierung gegen Lepromin bewirken könne. Diese These kann die Beobachtungen von DOULL et al. (135) erklären. Sie kann jedoch nur für den positiven Ausfall der Mitsuda- und nicht den der Fernández-Reaktion gelten. Da bei den meisten Personen die Früh- und Spätreaktionen gleichsinnig ausfallen und ein unterschiedlicher Mechanismus für beide nicht anzunehmen ist, ist diese These nicht so sehr wahrscheinlich. Die Frage, ob eine Desensibilisierung gegen Tuberkulin auch eine Desensibilisierung gegen Lepromin bewirke, wurde von FERNANDEZ (150) untersucht: Eine Desensibilisierung gegen Tuberkulin hatte keinen Einfluß auf die Leprominreaktion, wurden die Personen jedoch durch wiederholte Injektionen einer Proteinfraktion des Lepromins gegen Lepromin desensibilisiert, so wurden 9 der 15 Personen gleichzeitig tuberkulinunempfindlich.

McFADZEAN (283) konnte keine Anzeichen einer gekreuzten Desensibilisierung feststellen, allerdings hat er auch nur zwei Patienten untersucht.

Wenn auch die eigentliche Ursache der Leprominreaktion noch unbekannt ist, so muß doch angenommen werden, daß es sich nicht um ein spezifisches, d.h. an eine Infektion mit M.leprae gebundenes, Phänomen handelt.

3.5.2 Tuberkulin- und Leprominreaktion bei Leprakranken

WADE (472) kommt in einer Übersichtsarbeit über die ältere Literatur zu dem Schluß, daß ein signifikanter Unterschied im Ausfall der Tuberkulinreaktion bei Gesunden, tuberkuloiden und lepromatösen Leprösen derselben Region nicht besteht. LOWE und McNULTY (268) fanden bei 50 % der tuberkuloiden und 59 % der lepromatösen Kranken sowie bei 75 % der Gesunden positive Tuberkulinteste. Die Unfähigkeit der lepromatösen Patienten, mit Lepromin zu reagieren, ist also nicht auf deren "Anergie", sondern auf einen spezifischen Defekt zurückzuführen. Diese Vermutung wurde schon 1933 von HAYASHI (200) geäußert, der die Leprominanergie der lepromatösen Kranken für so spezifisch hielt, daß er sie zur Identifizierung unbekannter Mykobakterien heranziehen konnte: der negative Ausfall des Hauttestes mit einem Mykobakterium ist ein gewichtiger Hinweis darauf, daß es sich dabei um M.leprae handeln könne. In neuerer Zeit (1963) machten sich auch SHEPARD und GUINTO (431) diese Leprominanergie zur Identifizierung ihrer bei Tierversuchen (siehe Abschnitt: Tierversuche) verimpften Bakterien zunutze, da Reaktionen der lepromatösen Kranken mit allen anderen mykobakteriellen Antigenen bekannt sind. Diese Leprominunempfindlichkeit kann nach Ansicht von SHEPARD und GUINTO (431) als eine Form der

Immuntoleranz aufgefaßt werden, denn sie stellt die Unfähigkeit dar, mit einem Antigen zu reagieren, das sich in riesigen Mengen im Gewebe befindet. Nach diesen Untersuchungen handelt es sich beim negativen Ausfall der Lepromin-reaktion um ein spezifisches Phänomen. WAYSON (483) und LEIKER (252) fanden bei lepromatösen Kranken weniger häufig positive Tuberkulinreaktionen und diese fielen meist auch schwächer aus, als bei tuberkuloiden Kranken. Eine völlige Anergie gegen Tuberkulin, wie sie bei der Sarkoidose vorkommt (LEIDER und SULZBERGER (247)), wird aber von keiner Seite berichtet. GUINTO und MABALAY (181, 182) fanden auf Cebu, Philippinen, daß lepromatöse Kranke weniger häufig tuberkulinpositiv waren (47 % bis 58 %) als tuberkuloide (61 % bis 83 %) und Gesunde, zwischen denen kein signifikanter Unterschied gefunden wurde. Da bekannt ist, daß tuberkuloide Patienten während einer Verschlechterung ihrer Immunitätslage ("downgrading reaction") nicht nur lepromin- sondern auch tuberkulinnegativ werden können, ist anzunehmen, daß die geringe Tuberkulinempfindlichkeit der lepromatösen eine Folge des Krankheitsprozesses und nicht die eines vorbestehenden immunologischen Defektes ist. LEIKER et al. (256) konnten in verschiedenen Regionen Kenias, in denen die Lepramorbidität zwischen 0,1 % und 3 % schwankte, keinen unterschiedlichen Ausfall der Tuberkulinreaktion registrieren. KUPER (233) fand, daß ein kleiner Prozentsatz der lepromatösen Kranken äußerst heftige Tuberkulinreaktionen zeigte (über 25 mm bei 5 TU). Diese Beobachtung ist wahrscheinlich im Zusammenhang mit allergischen Reaktionen (siehe Abschnitt: "Allergische Reaktionen") im Verlauf der Lepra zu erklären.

3.5.3 Reaktionen mit anderen Mykobakterien bei Leprakranken

Auch bei Hauttesten mit anderen Mykobakterien wurde niemals eine völlige Anergie der lepromatösen Kranken gefunden. BADGER et al. (25) und McKINLEY (285) führten mit den Antigenen von verschiedenen Mykobakterien Hautteste durch (u.a. M.avium, M.phlei, M.smegmatis, M.marianum und saprophytären Stämmen) und fanden auch bei lepromatösen Kranken in über 50 % der Fälle positive Ergebnisse. Diese Untersuchungen konnten in neuerer Zeit (1962) von GUINTO, DOULL und MABALAY (183) bestätigt werden. BASSET und PRADINAUD (33) konnten mit dem Marianum-Antigen und einem abgetöteten BCG-Impfstoff bei lepromatösen Patienten ebensohäufig positive Hautreaktionen beobachten wie bei tuberkuloiden Kranken, die Leprominreaktion dagegen fiel bei 84 % der tuberkuloiden und 0 % der lepromatösen Fälle positiv aus. COUDERT et al. (119) führten bei 286 Leprakranken unterschiedlicher Typen mit folgenden Antigenen intradermale Injektionen aus: M.marianum, BCG und Tuberkulin. Bei 2/3 der Fälle fanden sie unabhängig vom Krankheitstyp positive Früh- und Spätreaktionen mit M.marianum. Mit den beiden anderen Antigenen wurden in etwa der Hälfte der Fälle positive Reaktionen beobachtet. Ein signifikanter Unterschied der Resultate bei den verschiedenen Krankheitstypen konnte jedoch auch mit diesen Antigenen nicht entdeckt werden. DHARMENDRA (129) isolierte aus sechs verschiedenen Mykobakterien drei verschiedene Proteine. Mit allen drei Antigenen erzielte er bei den tuberkuloiden und bei über 50 % der lepromatösen Leprösen positive Hautteste. Die alkohol- und säurelöslichen Proteine, die er aus M.lepraemurium gewonnen hatte, erzeugten hingegen nur bei 10 % bzw. 13 % der lepromatösen Kranken ein positives Ergebnis. Diese Reaktionen gegenüber M.lepraemurium ähnelten also schon weitgehend dem negativen Ausfall der Leprominreaktion. McFADZEAN (284) führte bei 30 tuberkuloiden, 16 lepromatösen und

zwei "atypischen" Leprakranken Hautteste mit acht verschiedenen mykobakteriellen Antigenen durch (Lepromin, Tuberkulin, abgetötete BCG, M.fortuitum, M.rhodocrous, M.marianum, M.phlei, M.smegmatis) und fand nur beim Lepromintest einen signifikanten Unterschied im Ausfall der Reaktionen bei den verschiedenen Krankheitstypen. Nur das Lepromin kann zur Differenzierung der verschiedenen Typen verwendet werden. Auch LEIKER (249,252) konnte keinen Zusammenhang zwischen dem Ausfall der Leprominreaktion und dem der Reaktionen mit Antigenen anderer Mykobakterien finden. Nur das Lepromin war nicht fähig, positive Hautreaktionen bei lepromatösen Leprakranken auszulösen. Da die Beschaffung des Lepromins häufig Schwierigkeiten bereitet, versuchten BARUA, GHOSH und BOSE (32) es durch ein aus M.microti ("vole bacillus") gewonnenes Antigen zu ersetzen. Während 85,1 % der tuberkuloiden und 11,2 % der lepromatösen Patienten positiv mit dem Lepromin reagierten, waren die Vergleichszahlen für M.microti 83,1 % und 9,4 % (Frühreaktionen). Eine Spätreaktion konnte nur in 10 von 350 Fällen (2,9 %) beobachtet werden. Die Verfasser empfehlen dieses Präparat als Ersatz des Lepromins. Auch KOLESOV (227) versuchte, das Lepromin durch ein anderes Antigen zu ersetzen. Zu diesem Zweck führte er mit einem aus M.lepraemurium gewonnenen Protein bei 100 Leprakranken Hautversuche durch. Die maximale Reaktion erfolgte nach 48 Stunden, eine Spätreaktion konnte auch KOLESOV in der Regel nicht beobachten. Die durch M.lepraemurium hervorgerufenen Hautreaktionen stimmten in fast allen Fällen mit der Fernández-Reaktion überein. BOVORNKITTI, RAMASUTRA und CHANTARAKUL (67) führten bei 333 lepromatösen, 144 tuberkuloiden und 8 "borderline" Patienten, sowie 416 Gesunden mit den Antigenen photochromogener, skotochromogener und nicht chromogener Mykobakterien, sowie mit Alttuberkulin intradermale Hautteste durch. Jeder Versuchsperson wurden gleichzeitig je 0,4 ml eines jeden Antigens in 1000facher Verdünnung in vier verschiedene Hautstellen injiziert. Positive Reaktionen wurden bei den Leprakranken

(Vergleichszahlen der Gesunden in Klammern) mit Alttuberkulin in 80,4 % (94 %), mit dem photochromogenen Antigen in 69 % (76,5 %), mit dem nicht chromogenen Antigen in 9 % (5 %) und in 4 % (1,5 %) mit dem skotochromogenen Antigen gefunden. Bei den lepromatösen Patienten wurden positive Resultate fast ebenso häufig wie bei den tuberkuloiden Kranken gefunden. CONVIT et al. (112) injizierten Lepra-kranken verschiedener Typen Suspensionen folgender Mykobakterien in die Haut: M.leprae, M.lepraemurium und Mykobakterien, die von einem "borderline"-Patienten auf Hamster übertragen wurden, und kontrollierten ihre Ergebnisse makroskopisch und mikroskopisch. Sie fanden erhebliche histologische Unterschiede: nach der Injektion von M.leprae fanden sie bei den lepromatösen Kranken nur Makrophagen und Fibroblasten, nach Injektion der beiden anderen Antigene auch vereinzelt Epitheloid- und Riesenzellen. Bei den tuberkuloiden Patienten dagegen herrschte eine starke lymphozytäre und epitheloidzellige Infiltration vor. Ein Unterschied zwischen den verschiedenen Antigenen bestand hierbei nicht. Das histologische Bild der "borderline"-Patienten entsprach dem der tuberkuloiden. Das Granulom der tuberkuloiden Patienten ähnelte dem einer allergischen Reaktion vom Spättyp, das der lepromatösen einem Fremdkörpergranulom. Nach Ansicht von CONVIT et al. (112) eignet sich diese Untersuchung auch sehr gut zur Kontrolle der Abwehrlage bei gesunden, aber stark exponierten Personen. Aus all diesen Veröffentlichungen geht hervor, daß bei den Leprösen vom lepromatösen Typ wahrscheinlich eine spezifische Anergie gegen Lepromin vorliegt. Diese Anergie besteht in begrenztem Maße auch gegen die Antigene von M.lepraemurium. Mit allen anderen Mykobakterien können jedoch auch bei lepromatösen Kranken positive Hautteste ausgelöst werden; ihre Reaktionsweisen sind von denen der Gesunden oder tuberkuloiden Kranken dabei oft nicht zu unterscheiden. Die Leprominreaktion ist demnach besonders dann aussagekräftig, wenn sie negativ ausfällt: dies zeigt beim

Leprakranken den lepromatösen Typ, beim Gesunden wahrscheinlich eine stärkere Gefährdung durch die lepromatöse Form an. Eine positive Leprominreaktion dagegen kann durch ganz verschiedenartige Einflüsse zustande kommen und ist als weitgehend unspezifische Reaktion anzusehen. Ein früherer Kontakt mit dem Leprabakterium wird durch sie zumindest nicht angezeigt.

3.6 Lepra und Kveim-Test

Wie bereits im Abschnitt 3.1 erwähnt wurde, besteht eine gewisse Ähnlichkeit zwischen dem Lepromin- und dem Kveim-Antigen: beide werden aus menschlichem Gewebe gewonnen und der Ablauf beider Reaktionen ist bei positivem Ausfall biphasisch (REID (370)). Nach etwa 48 Stunden erfolgt die "Frühreaktion", die einer allergischen Reaktion vom Spättyp entspricht, nach etwa vier Wochen die Spätreaktion, deren genauer Mechanismus, genau wie der der Leprominreaktion noch unbekannt ist (SILTZBACH (437)). Ein solcher biphasischer Verlauf kann auch bei den Hauttesten mit einigen gramnegativen Erregern (Brucella, Nocardia) beobachtet werden. Nach REID (370) ist die späte Kveim-Reaktion keine Fremdkörperreaktion, er kann jedoch nicht ausschliessen, daß eine Fremdkörperreaktion dabei eine Rolle spielt. Nach Ansicht von KOOIJ (228) besteht eine enge Beziehung zwischen der tuberkuloiden Lepra und der Sarkoidose: vier Wochen nach Injektion des Kveim-Antigens waren bei den tuberkuloiden Patienten die Papeln mit 2,4 bis 4,0 mm bedeutend größer als bei den lepromatösen (0,0 bis 2,0 mm). In 30 % bis 50 % kann nach seiner Meinung mit positiven Kveim-Testen bei der tuberkuloiden Lepra gerechnet werden. In einem früheren Versuch konnten KOOIJ und GERRITSEN (231) bei allen untersuchten lepromatösen Kranken negative, bei allen tuberkuloiden dagegen positive Kveim-Teste beobachten. Die Verfasser nahmen an, daß dieses Ergeb-

nis auf das im Kveim-Antigen enthaltenen Hautantigen zurückzuführen sei. Wegen des menschlichen Gewebes im Lepromin und im Kveim-Antigen ähneln beide Reaktionen dem Abstoßen von Homotransplantaten (KOOIJ (229)). PEARSON et al. (337) fanden bei Tuberkuloiden gelegentlich positive Kveim-Teste, kaum aber bei Lepromatösen, ein Ergebnis, das von REES (359) und BROWNE (77), in deren Augen ein positiver Kveim-Test auch bei Leprakranken als ein Zeichen der Sarkoidose gilt, nicht bestätigt werden konnte. Wie der Zusammenhang zwischen Lepra und Sarkoidose, bzw. zwischen der Lepromin- und der Kveim-Reaktion beschaffen ist und ob überhaupt ein Zusammenhang besteht, ist nach Ansicht von BROWNE (77) völlig ungeklärt. KOOIJ (228) dagegen rechnet die tuberkuloide Lepra zum "Syndrom Sarkoidose". Der spezifischen Anergie der lepromatösen Leprakranken gegen Lepromin entspräche demnach die ebenso spezifische Anergie der Sarkoidosekranken gegen Tuberkulin (SOMMER (442)).

3.7 Erzeugung der Leprominempfindlichkeit durch wiederholte Leprominteste

3.7.1 Beim Menschen

Im Jahre 1933 beschrieb NEGRO VASQUEZ (315) zum ersten Male, daß wiederholte Leprominteste bei einem Menschen eine Leprominempfindlichkeit erzeugen können. IGNACIO et al. (204) führte bei Kindern im Alter von drei Monaten bis zu drei Jahren innerhalb von zwölf Monaten viermal den Lepromintest durch. Der Anteil der Leprominnegativen ging in diesem Zeitraum von 78 % auf 0 % zurück, der Anteil der starken Reaktionen stieg von 0 % auf 34 %.
OLMOS CASTRO und ARCURI (323) führten wiederholte Leprominteste bei Erwachsenen in kürzeren Zeitabständen

durch und konnten eine merkliche Zunahme der positiven Ergebnisse feststellen. Nach dem zweiten Test war bereits die maximale Wirkung eingetreten, die weiteren Teste änderten nichts an der Reaktionsweise der noch leprominnegativen Personen. BECHELLI (36) führte bei leprominnegativen Kindern den Lepromintest zweimal im Abstand von elf Monaten durch. 70 % bis 80 % der Leprominnegativen wurden während dieser Zeit leprominpositiv. Bei den ebenso behandelten leprominpositiven Kindern war eine Verstärkung der Reaktion in 48 % zu bemerken. BEIGUELMAN et al. (53) fanden den Effekt der Leprominreaktion auf den Ausfall der folgenden Reaktionen ebenso stark wie den der BCG-Impfung, dieser hielt allerdings weniger lange an. Die Verfasser vermuten, daß das Lepromin eine kurzdauernde immunisierende Wirkung habe. FERNANDEZ (152) injizierte 18 Monate alten tuberkulinnegativen Kindern Lepromin und konnte sechs bis sieben Wochen später in 44 % der Fälle positive Tuberkulinreaktionen registrieren. Diese Tuberkulinempfindlichkeit hielt jedoch nur kurze Zeit an. Andere Autoren (AZULAY (19)), (ROSEMBERG, SOUZA CAMPOS und AUN (385)) konnten keine sensibilisierende Wirkung des Lepromintestes auf den Ausfall der folgenden Reaktionen feststellen. GARROD und WADE (160) führten an 15 tuberkuloiden, leprominpositiven Leprakranken sechs Leprominteste im Abstand von je drei Wochen durch. Die meisten Kranken brauchten bereits nach dem zweiten Test eine längere Zeit zur Entwicklung einer maximalen Reaktion als vorher. Die Intensität blieb unverändert. Die Verfasser erklären ihre Beobachtungen mit einer möglichen Verarmung an reaktionsfähigen Antikörpern. Sie empfehlen daher sehr, diesen Versuch mit einer größeren Versuchsgruppe zu wiederholen, da die ihre für exakte Aussagen zu klein gewesen ist. Die Fähigkeit des Lepromins, eine Leprominempfindlichkeit zu erzeugen, teilen das Kveim- und das Tuberkulin-Antigen nicht (HART und REES (199)). Die

Personen, die zum Schutze gegen Lepra mit BCG geimpft wurden (siehe Abschnitt über die BCG-Impfung), wurden meist zuvor mit Lepromin getestet. Es ist durchaus möglich, daß ein Teil der später beobachteten positiven Leprominreaktionen nicht durch die Impfung sondern durch den Lepromintest verursacht worden sind.

3.7.2 Bei Versuchstieren

Die sensibilisierende Eigenschaft des Lepromins kann auch dazu ausgenutzt werden, Tiere zu sensibilisieren und bei diesen dann die Leprominreaktion experimentell zu erforschen. YANAGISAWA und ASAMI (495) sensibilisierten Meerschweinchen durch mehrfache Injektion eines trypsingereinigten Lepromins nicht nur gegen Lepromin, sondern in einigen Fällen auch gegen Tuberkulin. Auch MAEDA und NAKAMURA (274) konnten mit dem Mitsuda-Antigen Meerschweinchen sowohl gegen Tuberkulin als auch gegen Lepromin sensibilisieren. TAYLOR, HANKS und KANT (452) sensibilisierten Meerschweinchen mit sechs im monatlichen Abstand durchgeführten Leprominjektionen. Anschließend testeten sie die Tiere mit Lepromin, autoklaviertem menschlichen Hautgewebe und einem enzymatisch gereinigten Lepromin, das fast nur aus Bakterien bestand. Die Frühreaktion fiel mit dem Mitsuda-Antigen bedeutend stärker aus als mit dem gereinigten Lepromin; bei den Spätreaktionen bestand kein Unterschied. Nach Injektion des Hautantigens wurde die maximale Reaktion am zweiten und dritten Tag beobachtet. Am zehnten Tag war sie vollständig verschwunden. Daraus folgerten die Verfasser, daß die Hautbestandteile hauptsächlich die Frühreaktion verstärken, während sie auf den Ausfall der Spätreaktion keinen Einfluß hätten. Diese Anschauung stent im Widerspruch zu den im Abschnitt 3.4.2 geäußerten Meinungen. RIBI et al.(372)

wiesen darauf hin, daß nur die Zellwände, nicht jedoch das Protoplasma der Mykobakterien zur Sensibilisierung von Versuchstieren benutzt werden können. GOIHMAN-YAHR, RAFFEL und FERRARESI (174) beobachteten die Lymphknoten der mit Lepromin sensibilisierten Meerschweinchen nach der Injektion von Lepromin in inkompletten Freundschen Adjuvants und nach der Injektion von Hautantigen. In beiden Fällen beobachteten sie in den regionären Lymphknoten zelluläre Veränderungen; pyroninophile Zellen konnten sie jedocn nur nach der Lepromininjektion beobachten. In einem anderen Versuch untersuchten GOIHMAN-YAHR et al. (177) den Einfluß von Methotrexat auf die Leprominreaktion des Meerschweinchens. Sie sensibilisierten 19 Meerschweinchen mit einem 43 x 10^7 Bakterien enthaltenden Lepromin und führten sechs und zehn Wochen später Leprominreaktionen durch. Zwölf der Tiere wurden immunosuppressiv mit Methotrexat behandelt. Die erste Dosis wurde zwei Tage vor Ablauf der ersten sechs Wochen gegeben (20 mg/kg und Tag) und diese Behandlung bis zum Ende des Versuches durchgeführt. Bei den mit Methotrexat behandelten Tieren war die Induration an der Stelle der Lepromininjektion sehr viel grösser als bei den unbehandelten. Eine zweite Gruppe leprominsensibilisierter Meerschweinchen wurde bereits zwei Tage nach der Sensibilisierung mit Methotrexat (Dosierung wie im ersten Versuch) behandelt. Die Induration nach weiteren Leprominreaktionen war bei den so immunsuppressiv behandelten Tieren sehr viel kleiner als bei den unbehandelten Tieren. Die Verfasser schlossen aus diesen Versuchen, daß es sich bei der Mitsuda-Reaktion um eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen M.leprae handeln müsse. Auch durch Injektionen von verschiedenen anderen Mykobakterien als M.leprae (M.tuberculosis, "atypische Mykobakterien") konnten GOIHMAN-YAHR et al. (175) beim Meerschweinchen eine Leprominempfindlichkeit erzeugen. Sie vermuteten, daß diese Beobachtung auch für menschliche Verhältnisse Gültig-

keit besitzt. Durch Lepromininjektionen konnte aber auch beim Meerschweinchen die Bildung humoraler Antikörper stimuliert werden, die mit den Antigenen zahlreicher Mykobakterien (M.kansasii, BCG, M.butyricum), nicht jedoch mit denen normaler Haut reagierten (GOIHMAN-YAHR et al. (176)). Die meisten der gegen Lepromin sensibilisierten Tiere wurden nicht tuberkulinempfindlich, sie zeigten jedoch Überempfindlichkeitsreaktionen nach intradermaler Injektion von BCG, besonders nach Injektion der Zellwände der BCG-Bakterien. Die Verfasser schließen aus diesen Versuchen, daß die Mitsuda-Reaktion durch Antigene von Mykobakterien ausgelöst wird, und daß die Zellwände die stärkste antigene Wirksamkeit besitzen. Da bei diesen Tieren eine Leprominempfindlichkeit durch zahlreiche andere Mykobakterien als M.leprae erzeugt werden kann, werten GOIHMAN-YAHR et al. dies als eine Stütze der These, daß die Lepra durch andere Mykobakterien (insbesondere M.tuberculosis) zurückgedrängt werden kann (siehe Abschnitt 4), vorausgesetzt, daß die Leprominreaktion wirklich eine starke Abwehr gegen Lepra anzeigt.

3.8 Der Einfluß der BCG-Impfung auf die Leprominreaktion

FERNANDEZ (147) erkannte 1939 als erster, daß durch die BCG-Impfung nicht nur die Tuberkulin- sondern auch die Leprominreaktion konvertiert werden kann. Er impfte 123 tuberkulin- und leprominnegative Kinder mit BCG: 99 % wurden tuberkulinpositiv, 71,5 % deutlich und 21 % schwach leprominpositiv und nur zehn Kinder (8,5 %) blieben eindeutig leprominnegativ. Diese Versuche sind seit dem von einer großen Zahl von Untersuchern bestätigt worden.
FERNANDEZ (149) fand einige Jahre später (1943), daß die gleiche Wirkung auch durch abgetötete Tuberkelbakterien erzielt werden kann. Eine Übersichtsarbeit über die

Prämunitionsversuche bei Lepra, insbesondere mit der BCG-Impfung, wurde kürzlich (1970) von BECHELLI (38) veröffentlicht. In dieser Arbeit stützt sich BECHELLI fast ausschließlich auf die Forschungsergebnisse südamerikanischer, vor allem brasilianischer Autoren. Einige dieser zum großen Teil unzugänglichen Arbeiten werden in dieser Übersicht nach BECHELLI (38) zitiert. BECHELLI referiert allein 48 Untersuchungen in tabellarischer Form über die Auswirkungen der BCG-Impfung auf die Leprominreaktion. Die Mehrzahl der von ihm zitierten Arbeiten berichtet über 70 % bis 90 % positive Leprominteste nach der Impfung bei vordem leprominnegativen Personen. Da in fast allen diesen Arbeiten keine Kontrollgruppen mituntersucht wurden, sie daher die natürliche Entwicklung der Leprominempfindlichkeit nicht berücksichtigen konnten, haben diese nur eine beschränkte Aussagekraft. ROSEMBERG et al. (384) konnten bis zu 100 % positive Mitsuda-Reaktionen bei vorher leprominnegativen Personen erzeugen. Die Mitsuda-Reaktion wurde auch in solchen Fällen positiv, in denen die Tuberkulinreaktion negativ blieb. Die Allergie gegen Lepromin und Tuberkulin sind demnach zwei getrennte Phänomene. Dagegen gelang es BECHELLI et al. (44) nicht, die Zahl der Leprominpositiven durch die BCG-Impfung nennenswert zu erhöhen. PAULA SOUZA, BECHELLI, FERRAZ und QUAGLIATO (336) beobachteten eine Verstärkung der Leprominreaktion bei leprominpositiven Personen durch die BCG-Impfung. BECHELLI, QUAGLIATO und NASSIF (46) kamen zu demselben Ergebnis, untersuchten aber auch eine Kontrollgruppe, was den Wert ihrer Aussagen verstärkte. Dieselben Autoren (336, 46) beobachteten aber auch, daß 5 bis 8 % (336) bzw. 12,5 % (46) der schwach positiven Personen nach der Impfung leprominnegativ wurden. Die neueste Untersuchung dieser Art, die den Wert der BCG-Impfung ernsthaft in Frage stellt, stammt allerdings aus dem Jahre 1955 (336). DOULL, GUINTO und MABALAY (134) versuchten auf den

Philippinen die Ursachen der Lepromineempfindlichkeit nach der BCG-Impfung bei 6 bis 35 Monate alten Kindern, die noch keinen Kontakt mit Leprakranken hatten, zu erforschen. Von den 396 untersuchten Kindern waren 300 sowohl tuberkulin- als auch lepromin negativ. Diese wurden in vier Gruppen aufgeteilt und wie folgt behandelt: Gruppe 1 wurde mit frischer BCG, Gruppe 2 mit lyophilisierter BCG geimpft. Gruppe 3 erhielt eine Diphtherietoxoid-Injektion und Gruppe 4 eine Kochsalzinjektion (jeweils intradermal). Etwa 100 Tage später wurde bei allen Kindern der Tuberkulin- und Lepromintest durchgeführt. Die Ergebnisse der Gruppe 1 und 2 sowie die der Gruppe 3 und 4 zeigten keinerlei Unterschiede. In den BCG-Gruppen fiel die Mitsuda- in 71,2 %, die Fernández- in 32,7 % und die Tuberkulinreaktion in 59 % positiv aus. Die Vergleichszahlen der Gruppen 3 und 4 waren: 27,1 % (Mitsuda), 10,6 % (Fernández), 6,9 % (Tuberkulin). Die Differenz beider Werte ergibt dann den Effekt der BCG-Impfung, wobei allerdings die durchgeführten Leprominteste auch noch einen Einfluß haben können. Die Mitsuda-Reaktion wurde demnach in 44 %, die Fernández-Reaktion in 22 % und die Tuberkulinreaktion in 52 % durch die Impfung positiv. BROWN und STONE (70) kamen auf anderem Wege zu besseren Resultaten. Sie entwickelten ein Depot-Lepromin (69), das in seiner Spezifität dem üblichen Lepromin entspricht, aber zwei entscheidende Vorteile hat: wegen der kleinen benötigten Antigenmenge ändert sich der Ausfall späterer Leprominreaktionen nicht und das Lepromin bleibt mindestens ein Jahr an der Injektionsstelle liegen. Dieser Test kann daher viele Monate vor der Impfung durchgeführt werden. Sofern das BCG einen Einfluß auf die Leprominreaktion hat, wird an der Stelle, wo es sich befindet, eine Rötung und Induration auftreten. Mit dieser Methode konnten BROWN und STONE (70) in 70 % eine Leprominkonversion durch die BCG-Impfung nachweisen. GUINTO, MABALAY und DOULL (184) untersuchten an 907 Kindern auf Cebu, Phi-

lippinen, den Einfluß der BCG-Impfung auf die Lepromin- und die Tuberkulinreaktion. Sie teilten die Kinder in drei Gruppen auf: Gruppe 1 blieb ungeimpft, Gruppe 2 wurde drei bis vier Monate und Gruppe 3 achtzehn Monate vor dem Lepromintest mit BCG geimpft. Die Fernández-Reaktion fiel in der ersten Gruppe in 14,7 %, in der zweiten Gruppe in 25,3 % und in der dritten Gruppe in 16,9 % positiv aus. Positive Mitsuda-Reaktionen wurden in 73,3 % (Gruppe 1), 93,4 % (Gruppe 2) und 77,8 % (Gruppe 3) beobachtet. Die Verfasser schliessen daraus, daß die Wirkung der BCG-Impfung nur kurze Zeit anhalten könne. Auch die durch die Impfung erzeugte Tuberkulinempfindlichkeit ließ innerhalb weniger Jahre stark nach. AZULAY et al. (23) impften in Niteroi, Brasilien, neugeborene Kinder oral bzw. intradermal mit BCG. Nach fünf Monaten waren 96,4 % der oral und 92,3 % der intrakutan geimpften Kinder sowie 56,6 % der nichtgeimpften Kontrollen leprominpositiv. Der Prozentsatz der Kinder, die im Alter von fünf Monaten bereits spontan leprominpositiv waren (56,6 %) war in dieser Untersuchung außergewöhnlich hoch. BARBIERI und CORREA (30) studierten den Einfluß der BCG-Impfung bei Schulanfängern. Sie teilten 863 Kinder in drei Gruppen auf und führten bei allen den Tuberkulin- und Lepromintest durch. In Gruppe 1 wurden alle Kinder, die sowohl lepromin- als auch tuberkulinunempfindlich waren, intradermal, in der zweiten Gruppe oral mit BCG geimpft. Die dritte Gruppe diente als Kontrolle. Nach 90 Tagen wurden in allen drei Gruppen und nach 180 Tagen nur in der ersten Gruppe der Mantoux- und der Lepromintest durchgeführt. Von den anfangs leprominnegativen Kindern wurden nach 90 Tagen in der ersten Gruppe 47,5 %, in der zweiten Gruppe 27,3 % und in der dritten Gruppe 0,7 % leprominpositiv. Nach 180 Tagen waren 60,1 % der ersten Gruppe leprominpositiv. Es gibt demnach Kinder, bei denen die Wirkung der Impfung nur sehr langsam und solche, bei denen sie überhaupt nicht

eintritt. Die intradermale Anwendungsweise war der oralen eindeutig überlegen. AZULAY und KAHN (22) dagegen glaubten, daß die orale Gabe der intradermalen mindestens ebenbürtig sei. Auf beiden Wegen gelang es ihnen gleich gut, Meerschweinchen gegen Lepromin zu sensibilisieren. KUPER (234) studierte die Leprominreaktionen nach der BCG-Impfung histologisch und fand eine lymphozytäre Infiltration und einzelne Riesenzellen an der Stelle der Lepromininjektion. Diese Veränderungen entsprachen weitgehend denen der natürlichen Mitsuda-Reaktion tuberkuloider Patienten. GHOSH und BOSE (166) konnten mit einem aus M.microti ("vole bacillus") gewonnenen Impfstoff bei 9 von 10 geimpften Meerschweinchen eine Lepromin- aber keine Tuberkulinempfindlichkeit erzeugen. Sie glauben, daß M.microti zur Immunisierung gegen Lepra nützlich sein könne. Verschiedene Autoren haben auch die Wirkung der BCG-Impfung auf die Leprominreaktion Leprakranker untersucht. Von besonderem Interesse sind dabei die Ergebnisse, die bei lepromatösen Kranken erzielt wurden. Bei diesen fanden CONVIT et al. (113) in 11 %, CONVIT et al. (115) in 25 % und SCHUJMAN (418) sogar in 50 % positive Leprominreaktionen nach der Impfung. Diese Empfindlichkeit hielt aber, wie SCHUJMAN (419) berichtet, nur vier bis fünf Monate an. Es ist sehr merkwürdig, daß ausgerechnet diese Impfung einen Einfluß auf die Leprominreaktionen auch der Patienten hat, die zur selben Zeit mit den Antigenen von M.leprae überschwemmt werden (REES (351)).

Die Mehrzahl der Forscher stimmt nach diesen Berichten darin überein, daß die BCG-Impfung einen Einfluß auf den Ausfall der Leprominreaktion hat: leprominnegative Personen werden leprominpositiv, bei bereits bestehender Lepromineмpfindlichkeit fällt die Reaktion stärker aus. Nur selten wird beobachtet, daß diese Veränderungen bei allen geimpften Personen auftreten, meist bleibt ein kleiner

Teil der Bevölkerung auch nach der Impfung leprominnegativ. Es bestehen auch Hinweise darauf, daß diese Wirkung der Impfung nur vorübergehend anhält. Genaue zeitliche Angaben sind jedoch nur sehr schwer zu machen.

3.9 Die Leprominreaktion und die Immunität bei Lepra

Bei der tuberkuloiden Lepra, die mit den Zeichen einer erhöhten Abwehr des Organismus einhergeht, wird die Leprominreaktion positiv, bei der lepromatösen Lepra, bei der diese Zeichen fehlen, negativ gefunden. Es liegt daher nahe, den Ausfall dieser Reaktion als ein Maß der Immunität des Kranken anzusehen. Da aber positive Reaktionen auch bei Gesunden und kurzfristig sogar bei lepromatösen Kranken vorkommen können, ist zu bezweifeln, daß diese Reaktion in jedem Falle eine hohe Widerstandskraft des Wirtes anzeigt. Bei der Tuberkulose sind bis auf wenige Ausnahmen (Landouzy-Sepsis, einige interkurrierende Infektionskrankheiten) alle Tuberkulosekranken tuberkulinpositiv. Die durch die BCG-Impfung erzeugte Immunität verleiht einen erheblichen, wenn auch keinen absoluten Schutz. Diese Tatsachen und die Erkenntnis, daß die BCG-Impfung auch eine Leprominempfindlichkeit erzeugen kann, führten insbesondere FERNANDEZ (153) und CHAUSSINAND (99) zu der Annahme, auch die Lepra könne durch diese Impfung eingedämmt werden. HART et al. (zitiert nach ANONYMUS (3)) bezweifeln, daß eine stark positive Tuberkulinreaktion nach der BCG-Impfung auch notwendig einen starken Schutz gegen die Tuberkulose anzeigt. Von den BCG-geimpften Kindern in Groß-Britannien, die mit 3 TU tuberkulinpositiv waren, erkrankten im Laufe der folgenden 10 Jahre 0,46 pro 1000 jährlich an Tuberkulose. Von denen aber, die erst mit 100 TU tuberkulinempfindlich waren, erkrankten nur 0,26 pro 1000 und Jahr. Auch MATSANIOTIS et al.

(278) bezweifeln, daß die Tuberkulinempfindlichkeit in jedem Falle etwas über die Immunität gegen Tuberkulose aussagt. HARLAND (198) weist darauf hin, daß tuberkulinnegative Kinder, die an Fehl- oder Mangelernährung leiden, wenige Wochen nach Gabe einer hochwertigen Nahrung tuberkulinpositiv werden bzw. stärkere Reaktionen zeigen können. Ähnliche Untersuchungen liegen für den Lepromintest zwar nicht vor, doch muß durchaus angenommen werden (WORLD HEALTH ORGANIZATION (493)), daß die immunologischen Reaktionsweisen, besonders die der Kinder, durch chronische Unterernährung und Kwashiokor, durch Zustände, die gerade in den Gebieten, in denen die Lepra heute endemisch ist, sehr häufig sind, verändert werden (AREF et al. (15)), (EL-GHOLMY et al.(139)). Das Verhältnis zwischen dem Lepromintest und der Immunität der Lepra ist komplex und wenig geklärt (MIDDLEBROOK (290)). So ist nicht sicher geklärt, ob der negative Ausfall der Leprominreaktion bei Gesunden ein erhöhtes Risiko, an lepromatöser Lepra zu erkranken, anzeigt, oder ob die Leprominanergie der Lepromatösen eine Folge des Krankheitsprozesses ist. Eine Untersuchung zur Klärung dieser Fragen stammt von DHARMENDRA und CHATTERJEE (130) . Sie führten in einem hyperendemischen Gebiet in Indien bei 830 gesunden Personen den Lepromintest durch und untersuchten 680 dieser Personen 15 bis 20 Jahre später wieder. Unter den ehemals Leprominnegativen erkrankten 14,2 % und unter den Leprominpositiven 3,2 % an Lepra. In der anfangs leprominpositiven Gruppe wurde kein einziger lepromatöser Fall gefunden, in der anfangs leprominnegativen Gruppe erkrankten 15 von 22 (68 %) an der lepromatösen Form. Von den insgesamt 156 Personen, die zu Beginn der Untersuchung leprominnegativ waren, wurden 109 im Laufe des ersten Jahres noch dreimal mit Lepromin getestet: 93 wurden darauf positiv, während nur 16 negativ blieben. Insgesamt waren daher von den 680 Personen nur 63 leprominnegativ. Von diesen erkrankten

17 (27 %) an Lepra, davon 14 (82 %) an der lepromatösen Form. Von den 16 Personen, die auch nach mehreren Lepromintesten leprominnegativ blieben, erkrankten 10 (62,5 %) und zwar ohne Ausnahme an der lepromatösen Form. Lepra, insbesondere der lepromatöse Typ, tritt also gehäuft bei leprominnegativen Personen auf, besonders dann, wenn diese trotz mehrmaliger Leprominteste negativ bleiben. Diese Untersuchungen hätten noch größeres Gewicht, wenn nach 15 bis 20 Jahren der Lepromintest noch einmal durchgeführt worden wäre, um festzustellen, ob alle Personen ihren Leprominstatus auch beibehalten haben.

Wenn auch noch viele theoretische Gesichtspunkte der Leprominreaktion unklar sind, so besteht doch eine gewisse Klarheit über deren Aussagekraft: sie dient zur Sicherung der Diagnose "Lepromatöse Lepra" und somit der Klassifizierung und Prognosestellung. Ein positiver Ausfall zeigt keine Infektion mit M.leprae an, da unspezifische positive Ergebnisse vorkommen. Spezifisch ist allein der negative Ausfall der Reaktion: bei Leprakranken zeigt er die lepromatöse Form und bei Gesunden eine Disposition zur lepromatösen Form an. Nach Injektion von Antigenen anderer Mykobakterien als M.leprae unterscheiden sich die Reaktionen der lepromatösen Kranken nicht wesentlich von denen der tuberkuloiden oder der Gesunden. Die Unfähigkeit, gerade mit dem Antigen nicht reagieren zu können, das sich im Übermaß im Organismus befindet, kann als eine Form der Immuntoleranz aufgefaßt werden. Ein Einfluß der BCG-Impfung auf die Leprominreaktion ist gesichert. Ein Einfluß der Tuberkulose oder der BCG-Impfung auf die Verbreitung der Lepra ist denkbar.

4. LEPRA UND TUBERKULOSE

Die Wirkung der BCG-Impfung auf die Leprominreaktion, das unerklärte Verschwinden der Lepra aus Europa zwischen 1400 und 1800 sowie die Ähnlichkeit der Erreger haben schon früh den Gedanken einer Beeinflussung der Lepra durch die Tuberkulose aufkommen lassen. Besonders in den vierziger und fünfziger Jahren ist eine große Zahl von epidemiologischen Untersuchungen durchgeführt worden, die sich mit diesem Zusammenhang auseinandersetzen. Eine Übersicht und Diskussion dieser Arbeiten findet sich bei KLINGMÜLLER (224); es werden hier daher nur die Grundgedanken dieser Theorien wiedergegeben. Besonders CHAUSSINAND (98, 100, 102) verfocht die Theorie eines Antagonismus zwischen Lepra und Tuberkulose. In einer Region, in der Lepra und Tuberkulose endemisch sind, werden die Menschen zuerst an Tuberkulose erkranken, da die Tuberkulose ansteckender ist als die Lepra und das Tuberkelbakterium virulenter als das Leprabakterium. Diese Tuberkuloseinfektion verleiht genau wie die BCG-Impfung (ablesbar an der positiven Leprominreaktion) einen gewissen Schutz gegen die Lepra. Die Zahl der Leprafälle wird in dieser Region daher allmählich zurückgehen und leichtere Verlaufsformen werden vorherrschen. CHAUSSINAND (98) stützte seine Behauptungen mit weltweiten epidemiologischen Untersuchungen über beide Krankheiten, mit der Wirkung der BCG-Impfung auf den Lepromintest sowie mit der Entdeckung der Parallergien (Kreuzsensibilisierungen) zwischen verschiedenen Mykobakterien: Er entdeckte 1947 (97), daß Menschen und Meerschweinchen, die an Tuberkulose erkrankten oder mit BCG geimpft wurden, auch mit den Antigenen zahlreicher saprophytärer Mykobakterien nach intradermaler Injektion positive Hautreaktionen zeigten.

Nach dieser Theorie wurde die Lepra aus einigen Gebieten der Erde (besonders Europa) durch die Tuberkulose völlig verdrängt. In anderen Gebieten (Afrika, Asien, Lateinamerika) wird sie noch heute allmählich zurückgedrängt und zwar umso schneller, je stärker dort die Tuberkulose verbreitet ist. Die höchsten Erkrankungsraten der Lepra sind demnach in den Ländern zu finden, in denen die Tuberkulose nur wenig verbreitet ist. Die Zahl der Leprakranken auf der Erde insgesamt müßte wegen der weltweiten Verbreitung der Tuberkulose allmählich abnehmen. In dieser Form wurden CHAUSSINANDs Thesen nie von allen Leprologen akzeptiert. BECHELLI und MARTINEZ DOMINGUEZ (42,43) konnten einen Rückgang der Lepra auf der Erde in letzter Zeit nicht bemerken. Auch ist nie bewiesen worden, daß Tuberkulosekranke seltener oder leichter an Lepra erkranken als andere Personen, wenn auch FERNANDEZ (151) 1952 behauptete, daß eine bereits bestehende Tuberkulose eine Lepra leichter verlaufen ließe. Später räumte CHAUSSINAND (102) ein, daß die Tuberkulose sicher nicht der einzige Faktor gewesen sei, der die Vertreibung der Lepra aus Europa bewirkte. Ganz sicher handelte es sich hierbei um ein multikausales Geschehen. Da die weltweite Verbreitung der Tuberkulose durch große Städte und moderne Transportmittel begünstigt wird, räumt CHAUSSINAND der Zivilisation und Industrialisierung eine Rolle in diesem epidemiologischen Vorgang ein. 1957 wies er auf das inverse Verhältnis zwischen Lepra und Tuberkulose in Portugal hin (101). Im Staate Rio Grande do Sul (Brasilien) fand de CAMPOS (88) die Lepramorbidität dort am höchsten, wo die Tuberkulosemorbidität am geringsten war. Andere Wissenschaftler streiten ab, daß überhaupt so umfassende epidemiologische Untersuchungen über Lepra und Tuberkulose existierten, daß die Schlußfolgerungen CHAUSSINANDs gewagt werden dürften. So widersprach TISSEUIL (454) GIRARD (169) , der mit älteren,

etwa zur Zeit der Jahrhundertwende publizierten Arbeiten die Thesen CHAUSSINANDs stützen wollte, weil er weder diese noch andere Daten als gesichert und ausreichend ansah. Gleichzeitig wies er auf eine frühere Arbeit von ALBUQUERQUE (zitiert nach TISSEUIL (454)) aus dem Jahre 1945 hin, der zeigen konnte, daß in der brasilianischen Bevölkerung der Anteil der Leprakranken mit dem Alter abnahm, während er bei den im viel stärkeren Maße der Tuberkulose exponierten Einwanderern mit dem Alter zunahm. Einwanderer, die aus leprafreien, aber stark tuberkuloseverseuchten Gebieten nach Brasilien kamen, waren für die Lepra ebenso empfänglich, wie die im Lande aufgewachsenen Kinder. Selbst wenn für beide Krankheiten in einem Gebiet gesicherte epidemiologische Daten existierten, dürften diese wegen der zahlreichen möglichen anderen Faktoren, die deren Verbreitung beeinflussen könnten, nicht überbewertet werden. Da andererseits auch die immunologischen Beziehungen zwischen Lepra und Tuberkulose keineswegs geklärt sind und die Wirkung der BCG-Impfung noch nicht erwiesen ist (siehe Abschnitt 5), erscheinen somit auch die Grundvoraussetzungen der Thesen CHAUSSINANDs zweifelhaft. Im letzten Jahrzehnt ist die Diskussion über dieses Problem wegen der noch ungelösten grundlegenden immunologischen und epidemiologischen Fragen merklich stiller geworden. Im vorigen Abschnitt wurde bereits auf zwei Untersuchungen hingewiesen, die im Widerspruch zu den Thesen CHAUSSINANDs stehen: ROSEMBERG et al. (384) , die feststellten, daß die BCG-Impfung bei einem Teil der Bevölkerung positive Mitsudaaber keine positiven Tuberkulinreaktionen erzeugen konnte, und LEIKER et al. (256) , die keinerlei Zusammenhang zwischen der Tuberkulinempfindlichkeit und der Lepramorbidität in den verschiedenen Teilen Kenias feststellen konnten. Von Interesse ist die Verbreitung der Lepra in nahezu tuberkulosefreien Gebieten (CHAUSSINAND (102)), wie

z.B. Neu-Guinea, wo LEIKER (248) epidemiologische Untersuchungen durchführte. Da der Kontakt mit der übrigen Welt wahrscheinlich auch dort die Verbreitung der Tuberkulose begünstigen wird, ist nicht auszuschließen, daß in späteren Jahren dort der Einfluß der Tuberkulose auf die Lepra direkt studiert werden kann. In neuerer Zeit hat LEIKER (254) die Vermutung über eine andere Beziehung zwischen beiden Krankheiten geäußert: sofern die immunologischen und pathogenetischen Beziehungen zwischen Lepra und Tuberkulose sehr eng sind, ist zu vermuten, daß die für die Tuberkulose anfälligen Personen auch für die Lepra anfällig sind und umgekehrt. Die Tuberkulose wird dann, als eine tödlich verlaufende Krankheit, bei ihrer Verbreitung besonders die Personen erfassen, die für diese beiden Krankheiten empfänglich sind, einen Teil von ihnen töten, und durch diesen Selektionsprozeß im Laufe von Generationen auch die Zahl der Leprakranken vermindern. Dieser Vermutung liegt die noch unbewiesene Annahme eines erblichen immunologischen Defektes zugrunde, der eine besondere Disposition für beide Krankheiten mit sich bringt.

Da der Zusammenhang zwischen Lepra und Tuberkulose sicher sehr komplex ist, kann auch nicht erwartet werden, daß er durch eine einheitliche Theorie erklärt werden kann. Die Thesen von CHAUSSINAND und LEIKER haben daher besonders dann ihre Berechtigung, wenn sie als einige von vielen möglichen Mechanismen der gegenseitigen Beeinflussung angesehen werden. Es dürfte kaum möglich sein, weder die eine noch die andere Theorie sicher zu beweisen oder sie zu widerlegen.

5. DER EINFLUß DER BCG-IMPFUNG AUF DIE VERBREITUNG DER LEPRA

5.1 Einführung und Grundlagen

Bis zum heutigen Tag existiert ein spezifisch gegen Lepra gerichteter Impfstoff nicht. Die Entwicklung eines solchen Impfstoffes stößt auch auf erhebliche Schwierigkeiten, da M.leprae nicht auf künstlichen Medien kultiviert werden kann (REES (356)). Da andererseits, wie im Abschnitt 3.8 beschrieben wurde, ein Einfluß der BCG-Impfung auf die Leprominreaktion bekannt ist und diese Reaktion eine Aussage über die Abwehr des Körpers gegen Lepra zuläßt, ist die Annahme, daß die BCG-Impfung auch einen Einfluß auf die Verbreitung der Lepra haben könne, begründet. Der vielleicht wichtigste Befürworter dieser Impfung vor Beginn der neueren Großversuche (siehe 5.3) war der Franzose CHAUSSINAND (99,100) . Nach dem dritten Bericht des Expertenkomitees der Weltgesundheitsorganisation (491) nimmt die Lepromineмpfindlichkeit und damit wahrscheinlich auch eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegen Lepra mit dem Alter zu. Es ist daher naheliegend, vor allem Kinder, bei denen die Mitsuda-Reaktion noch negativ ausfällt, zu impfen. Es kommt demnach besonders die Gruppe der 0- bis 4jährigen in Betracht (BECHELLI et al. (39)). ROTBERG (387) bezweifelt, daß die BCG-Impfung irgendeinen Einfluß auf die Lepra haben könne, da der größere Teil der Bevölkerung eine natürliche Abwehr gegen diese Krankheit erwirbt und der andere Teil auf die Impfung nicht anspricht. Er vermutet, daß die meisten Kinder einen natürlichen Faktor (Faktor "N") besitzen, der im Laufe weniger Jahre die Abwehr des Körpers gegen die Lepra aufbaut. Auf der anderen Seite gibt es eine kleine Gruppe, die diesen Faktor nicht hat: diese Kinder bleiben auch nach der BCG-Impfung

leprominnegativ oder nur schwach leprominpositiv und sind in erhöhtem Maße durch die lepromatöse Form der Lepra gefährdet. Dieser eigentlich gefährdeten Gruppe kann demnach wegen ihres angeborenen Mangels, eine Abwehr gegen die Lepra zu errichten, nicht geholfen werden. Diese Anschauung stützt sich auf die Beobachtungen zahlreicher Autoren (siehe Abschnitt 3.8), daß nie 100 % der Geimpften leprominpositiv werden. ROTBERG hält es aber für möglich, daß den Kindern, die den "Faktor N" besitzen, geholfen wird, ihre Abwehr schneller aufzubauen. Nach dieser Anschauung ist auch nur ein Einfluß der BCG-Impfung auf die Zahl der tuberkuloiden Fälle denkbar, da die Zahl der lepromatösen Fälle durch den "Faktor N" genetisch festgelegt ist. Diese These steht in Einklang mit den epidemiologischen Untersuchungen von NEWELL (318) , der in den Gebieten, in denen die Lepra zurückgeht, die absolute Zahl der lepromatösen Fälle gleichbleibend fand und dies auf einen genetischen Defekt der Minderheiten dieser Bevölkerungen zurückführte.

5.2 Ältere Untersuchungen

Besonders in den fünfziger Jahren wurde von vielen Untersuchern die BCG-Impfung versuchweise gegen die Lepra angewandt. Eine Übersicht über diese Untersuchungen ist in der Tabelle 2 dargestellt. Diese Untersuchungen wurden meist mit zu kleinen Gruppen durchgeführt, waren rein retrospektiv und verglichen ihre Ergebnisse mit anders aufgebauten Kontrollgruppen. Diese Arbeiten lassen daher keine sicheren Schlußfolgerungen zu, zumal die dabei erzielten Resultate so verschieden sind, daß sie nicht miteinander vereinbart werden können (BECHELLI et al. (39)). Die zum Teil unglaublich hohen Erkrankungsraten (über 30 % bei FERNANDEZ (153)) lassen den sicheren Schluß zu, daß es

sich um ausgewählte Gruppen gehandelt haben muß. Bei der zweiten Untersuchung von SOUZA CAMPOS (444) fällt vor allen Dingen der unterschiedliche Anteil der lepromatösen Fälle auf. Dies ist sicher auf einen methodischen Fehler zurückzuführen (BECHELLI et al. (39)): alle für die Impfung vorgesehenen Personen wurden zuvor gründlich untersucht, um eine Lepra im Anfangsstadium auszuschließen. Geimpft wurden somit ausschließlich Gesunde. In der riesigen Kontrollgruppe wurden solche Untersuchungen nicht durchgeführt, sodaß damit gerechnet werden muß, daß sich auch Leprakranke unter ihnen befunden haben. In einer aus organisatorischen Gründen nach einem Jahr abgebrochenen Studie konnten BECHELLI und QUAGLIATO (45) keinen Einfluß der Impfung auf die Zahl der Neuerkrankungen, wohl aber eine Verminderung des Anteils der lepromatösen Fälle beobachten. Wegen der kurzen Zeitdauer dieses Versuchs sind diese Ergebnisse jedoch mit größter Vorsicht zu bewerten. NIKITINA et al. (319) berichteten über eine günstige Wirkung der BCG-Impfung auf die Häufigkeit und den Verlauf der Lepra in der Sowjetunion. Die Krankheit ist dort besonders in der Gegend des Aral-Sees verbreitet. Auch POGOVELOV (342) fand die Ergebnisse seiner Versuche mit BCG ermutigend: er impfte 55 neugeborene Kinder Leprakranker. Einzelheiten sind jedoch nicht bekannt. MONTESTRUC et al. (302) führten in Martinique bei allen noch nicht 7jährigen Schulkindern sowie allen Kindern leprakranker Eltern bis zum 20. Lebensjahr die BCG-Impfung durch. Der Anteil der Kinder (bis 15 Jahre) unter den Leprakranken, der noch 1949 - 1953 31,3 % ausmachte, ging daraufhin in den Jahren 1954 - 1958 auf 26,5 % zurück. Der Anteil der lepromatösen Fälle dieser Altersgruppe sank von 1954 - 1958 von 32,5 % auf 9,7 %. Die Impfung machte sich also hauptsächlich durch den günstigeren Verlauf der Krankheit bemerkbar. Auch LEIKER et al. (255) konnten zwei Jahre nach Beginn einer BCG-Kampagne in Kenia

Tabelle 2

Übersicht über frühere Arbeiten zur Auswirkung der BCG-Impfung auf die Verbreitung und Form der Lepra (nach BECHELLI et al. (39) ergänzt).

Autor und Ort	BCG-geimpfte Gruppe				Ungeimpfte Gruppe				Personen	
	N	L	L %	LL %	N	L	L %	LL %	insgesamt	J
CONVIT Venezuela, 1956 (111)	584	5	0,9	0	522	29	5,6		1106	8
YANAGISAWA Japan, 1958 (494)	133	2	1,5		36	17	47,2		169	11
FERNANDEZ Argentinien, 1955 (153)	28	9	32,1	0	55	23	41,8	13	83	10
CHATTERJEE et al. Indien, 1958 (95)	678	5	0,7	0	1651	283	17,1	5,4	2829	5
DE SOUZA CAMPOS Brasilien, 1953 (443)	2866	16	0,5	0	6141	248	4,0	25	9007	1
DE SOUZA CAMPOS Brasilien, 1957 (444)	13836	119	0,8	3	165404	1998	1,2	34	179230	5
SILVA et al. Brasilien, 1952, 1955 (438,439)	166		3		135		6,7		301	

Zeichenerklärung:

N Zahl der untersuchten Personen
L Zahl der Leprafälle
L % Anteil der Leprafälle in Prozent
LL % Anteil der lepromatösen Fälle unter den Leprakranken in Prozent
J Dauer der Untersuchung in Jahren

bereits einen Rückgang der nicht-lepromatösen Neuerkrankungen feststellen. GHOSH und DAS (167) führten in einem hyperendemischen Gebiet in West-Bengalen einen fünf Jahre dauernden Versuch mit BCG durch. Obwohl sie gleichzeitig eine Kontrollgruppe beobachteten, ist der Wert ihrer Untersuchung zweifelhaft, da sie nur 64 % ihrer Kontrollpersonen am Versuchsende untersuchen konnten. Sie impften 7814 Personen im Alter von 6 bis 21 Jahren, von denen sie 6521 (83 %) kontrollieren konnten. Die ungeimpfte Kontrollgruppe umfaßte 9625 Menschen, von denen nur 6192 am Versuchsende kontrolliert wurden (64 %)). In der geimpften Gruppe erkrankten 123 (1,9 %) an Lepra, davon 15 an der lepromatösen Form; in der Kontrollgruppe erkrankten 157 (2,5 %) an Lepra, davon 16 an der lepromatösen Form. Die Verfasser finden diesen Unterschied statistisch signifikant. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß sich unter denjenigen, die nicht zur Kontrolluntersuchung erschienen sind, Leprakranke befunden haben, die aus Furcht vor der Diagnose einer erneuten Untersuchung ferngeblieben sind.

5.3 Neuere Untersuchungen

In neuerer Zeit wurden drei größere Untersuchungen durchgeführt, die die Zufälligkeiten der früheren Arbeiten möglichst zu vermeiden suchten, indem sie zwei sehr große und gleich aufgebaute Gruppen untersuchten und verglichen. Die erste wurde unter der Oberaufsicht des britischen "Medical Research Council" in Uganda (BROWN und STONE (71)), (BROWN und STONE (72)), (BROWN, STONE und SUTHERLAND (73, 74)), eine weitere von australischen Forschern auf Neu-Guinea (RUSSELL, SCOTT und WIGLEY (395, 396)), (SCOTT, WIGLEY und RUSSELL (420)) und eine von der WELTGESUNDHEITS-ORGANISATION in Burma (BECHELLI et al. (39)) durchgeführt.

5.3.1 Uganda

BROWN und STONE (71) begannen ihre Versuche im Jahre 1960 im Teso-Distrikt in Uganda. Die Lepramorbidität in diesem Gebiet lag mit etwa 26 pro 1000 fast dreimal so hoch wie neun Jahre zuvor, der Anteil der lepromatösen Fälle war mit 8 % jedoch gering. Die Morbidität nahm mit dem Alter ständig zu und erreichte ihren Gipfel zwischen dem 10. und 14. Lebensjahr. Die Verfasser impften daher vor allem Kinder bis zu 10 Jahren, auch dann, wenn sie Kontakt mit Leprakranken im Hause hatten. Kinder mit stark positiven Tuberkulinreaktionen wurden von dem Versuch ausgeschlossen. Außer tuberkulinnegativen wurden aber auch schwach tuberkulinpositive Kinder geimpft, da bekannt ist (PALMER (329)), (PALMER und LONG (330)), daß solche schwachen Reaktionen häufig durch andere Mykobakterien als M.tuberculosis verursacht werden. Sie untersuchten etwa 17000 Kinder: von diesen wurden 1000 wegen stark positiver Tuberkulinreaktionen ausgeschlossen, etwa 8000 geimpft und ebensoviele ungeimpft beobachtet. Die erste Kontrolluntersuchung wurde nach ein bis drei Jahren durchgeführt. Nach der ersten Kontrolle wurden noch 1900 neugeborene Kinder mit in den Versuch einbezogen (Tuberkulinteste nicht durchgeführt), sodaß sich die Zahl der untersuchten Kinder auf über 19000 vergrößerte. Bei der ersten Kontrolle wurden bei 116 der 17243 Kinder Lepra (ausnahmslos tuberkuloide Formen im Anfangsstadium) festgestellt. In der BCG-Gruppe erkrankten 18 (2 ‰), in der Kontrollgruppe 89 (11 ‰) und in der ungeimpften stark tuberkulinpositiven Gruppe 9 (8,3 ‰). Die Zahl der Neuerkrankungen wurde demnach um über 80 % vermindert (Tabelle 3).

Tabelle 3

Ergebnisse der BCG-Kampagne in Uganda nach ein bis drei Jahren (nach BROWN und STONE (72)).

Tuberkulinreaktion	Kontrolle			BCG-Gruppe			% Verminderung
	N	L	L‰	N	L	L‰	
negativ oder schwach positiv	8071	89	11	8091	18	2,2	80
stark positiv	1081	9	8,3				

N Zahl der Personen
L Zahl der Leprafälle
L‰ Zahl der Leprakranken pro Tausend

Die höhere Erkrankungsrate der ungeimpften tuberkulinpositiven Kinder ist wahrscheinlich auch durch das höhere Alter dieser Gruppe zu erklären: bei Kindern nimmt mit dem Alter sowohl die Lepramorbidität als auch die Stärke der Tuberkulinreaktion zu. Die bereits nach ein bis drei Jahren erkennbare günstige Wirkung hielt auch bei der zweiten Kontrolle nach drei bis fünf Jahren an. Von den zusätzlich untersuchten neugeborenen Kindern erkrankte kein einziges, gleich ob geimpft oder nicht. Die Erkrankungsrate betrug in der Kontrollgruppe 15,8, in der geimpften Gruppe 2,1 und in der tuberkulinpositiven Gruppe 9,3 pro Tausend. Demnach bewirkte die Impfung eine Abnahme der Neuerkrankungen von 87 % (Ergebnis siehe Tabelle 4).
Die Wirkung war in allen Altersstufen etwa gleich stark ausgeprägt. Eine besonders günstige Wirkung bei den 0- bis 4jährigen war nicht zu beobachten. (siehe Tabelle 5)
Die Zahl der untersuchten Kinder über 14 Jahre ist gering, diese Angaben sind daher wenig zuverlässig. 154 Kinder wurden von Anfang an von diesem Versuch ausgeschlossen, da

Tabelle 4

Ergebnisse der BCG-Kampagne in Uganda nach drei bis fünf Jahren (nach BROWN, STONE und SUTHERLAND (73)).

Stärke der Tuberkulinreaktion	Kontrolle			BCG-Gruppe			% Verminderung
	N	L	L‰	N	L	L‰	
negativ (Grad 0)	2930	37	12,6	2840	3	1,1	92
positiv (Grad 1)	4867	101	20,8	4989	16	3,2	85
positiv (Grad 2)	274	5	18,2	258	0	0,0	100
ungetestet (Neugeborene Kinder)	965	0	0,0	961	0	0,0	-
insgesamt	9036	143	15,8	9052	19	2,1	87
positiv (Grad 3)	847	8	9,4				
positiv (Grad 4)	234	2	8,5				
zusammen (Grad 3 und 4)	1081	10	9,3				

Zeichenerklärung siehe Tabelle 3

Tabelle 5

Wirkung der BCG-Impfung in den verschiedenen Lebensaltern nach ein bis drei Jahren (nach BROWN und STONE (72)).

Alter	Kontrolle Erkrankungen pro Tausend	BCG-Gruppe Erkrankungen pro Tausend	Abnahme (%)
0 - 2	0,7	6,0)	74
2 - 4	4,4	1,3)	
4 - 6	11,7	1,2	90
6 - 8	13,6	4,7	65
8 - 10	23,0	3,3	86
10 - 12	17,8	1,7	90
12 - 14	20,4	6,3	69
14 - 16	12,1	3,6)	80
über 16	26,7	0,0)	

bei ihnen unsichere Zeichen einer Lepra vorlagen. Von den 139 tuberkulinnegativen oder schwach tuberkulinpositiven Kindern wurden 58 geimpft. Die 15 stark positiven Kinder wurden nicht geimpft. Bei der zweiten Untersuchung (73) wurde bei 12 (15 %) der ungeimpften, 11 (19 %) der geimpften und 5 (33 %) der tuberkulinpositiven Gruppe Lepra gefunden. Wenn bereits Zeichen der Erkrankung vorliegen, hat die Impfung also keine Wirkung. Ein gewisser Einfluß der Tuberkulinempfindlichkeit auf die Verbreitung der Lepra ist aus der Tabelle 4 zu ersehen: schwach positive haben einen schwachen, stärker tuberkulinpositive Kinder einen stärkeren Schutz gegen Lepra. Dieser Schutz ist jedoch in keinem Falle so stark wie der durch die BCG-Impfung vermittelte. Bei der dritten Kontrolle (BROWN, STONE und SUTHERLAND (74)) wurde bei 19,3 ‰ der Kontrollpersonen und bei 3,0 ‰ der Geimpften Lepra gefunden. Wurden Kinder mit Zeichen beginnender Lepra geimpft, so wurde gelegentlich der Ausbruch der Krankheit dadurch beschleunigt. Die Abnahme der Leprafälle von ca. 80 % entsprach etwa der der Tuberkulose in Groß-Britannien nach Einführung der BCG-Impfung (MEDICAL RESEARCH COUNCIL (286)). Die Verfasser warnen davor, das Gewicht ihrer Untersuchungen zu überschätzen. Schon wegen des sehr geringen Anteils lepromatöser Fälle (8 %) sind ihre Ergebnisse kaum auf andere Gebiete der Erde übertragbar. Die Untersuchungen von BECHELLI et al. (39) sowie RUSSELL et al. gaben diesen Bedenken recht.

5.3.2 Neu-Guinea

Der zweite große Versuch wurde 1962 von RUSSELL, SCOTT und WIGLEY (395, 396) sowie SCOTT, RUSSELL und WIGLEY (420) im Karimuri-Bezirk im östlichen Neu-Guinea unter der Urbevölkerung begonnen. Die Lepramorbidität dieses Ge-

bietes ist mit 59,5 pro Tausend sehr hoch, genau wie in Uganda herrscht aber der tuberkuloide Typ vor (395). Die primitive Bevölkerung war praktisch frei von Tuberkulose und nur 3,7 % zeigten positive Tuberkulinreaktionen. Insgesamt wurden etwa 5000 Menschen aller Altersstufen und ohne Rücksicht auf die Tuberkulinempfindlichkeit oder bereits vorhandene Lepra geimpft. Die Durchführung des Versuches erwies sich wegen der Unzugänglichkeit des Geländes als außerordentlich schwierig. 1964, 1965 und 1967 wurden Kontrolluntersuchungen durchgeführt: 8 der 2318 BCG-Geimpften (3,5 ‰) und 18 der 2295 Ungeimpften (7,8 ‰) erkrankten an Lepra. Die Wirkung war besonders bei den 10- bis 29jährigen zu beobachten. Bei jüngeren Kindern und älteren Erwachsenen stellten die Verfasser keine deutliche Wirkung der Impfung fest. Die endgültigen Ergebnisse der Untersuchung stehen noch aus. Nach den erwähnten Vorberichten erscheint eine Abnahme der Lepra um etwa 50 % (besonders der tuberkuloiden und frühen Formen) wahrscheinlich (RUSSELL, SCOTT und WIGLEY (396)).

5.3.3 Burma

BECHELLI et al. (39) führten unter der Regie der Weltgesundheitsorganisation einen großangelegten Versuch mit der BCG-Impfung in Burma durch. Sie begannen ihre Untersuchungen 1964 mit Tuberkulinproben im Singa- und Madaya-Distrikt des Landes. Die Lepramorbidität in dieser Region betrug 17 pro Tausend, der Anteil der lepromatösen Fälle lag bei 23 %. 1965 wurde mit den Impfungen begonen. Alle Versuchspersonen wurden im jährlichen Abstand untersucht: 1966, 1967 und 1968. Insgesamt wurden 12995 Kinder geimpft, die Kontrollgruppe umfaßte 12983 Kinder. Beide Gruppen waren nach Alter und Geschlecht gleich strukturiert: 80 % der Kinder waren jünger als 10 Jahre, die ältesten waren

14 Jahre alt. Sie hatten keinen häuslichen Kontakt zu Leprakranken. Bei den ersten drei Kontrolluntersuchungen konnte eine deutliche Wirkung der BCG-Impfung noch nicht festgestellt werden (Tabelle 6).

Tabelle 6

Ergebnisse der ersten drei Kontrolluntersuchungen der BCG-Kampagne in Burma (nach (BECHELLI et al. (39)).

Jahr	Gruppe	N	L	L %
1966	BCG	8070	55	6,8
	Kontrolle	8081	46	5,7
1967	BCG	5215	42	8,1
	Kontrolle	5209	56	10,8
1968	BCG	2880	16	6,2
	Kontrolle	2628	26	9,9

Zeichenerklärung siehe Tabelle 2

Bei den zu Beginn der Untersuchung tuberkulinnegativen bzw. schwach positiven (0 bis 9 mm bei 2 TU) Kindern betrug die Erkrankungsrate in den ersten drei Jahren bei den Ungeimpften 5,7, 10,4 und 9,3 pro Tausend und bei den Geimpften 6,5, 8,0 und 6,5 pro Tausend. Im zweiten und dritten Jahr läßt sich somit ein gewisser Schutz durch die Impfung erkennen, der allerdings bei weitem nicht so ausgeprägt ist wie bei den Versuchen von BROWN et al. bzw. RUSSELL et al.. Bei den tuberkulinpositiven Kindern ist die Zahl der untersuchten Fälle zu gering, um zu gesicherten Aussagen zu gelangen. Die Morbidität betrug in den Jahren 1966, 1967 und 1968

bei den Ungeimpften 5,6, 13,9 und 15,2
und bei den Geimpften 9,2, 8,9 und 3,6

pro Tausend. Diese Zahlen sind allerdings nur mit größter

Vorsicht zu betrachten. Die Tuberkulinempfindlichkeit nahm mit dem Alter zu. Die Verfasser hielten es deshalb für denkbar, daß sich im Laufe der Zeit auch ein gewisser Schutz gegen Lepra entwickelte. Die Erkrankungsrate lag aber bei den tuberkulinpositiven und den tuberkulinnegativen Ungeimpften im zweiten und dritten Untersuchungsjahr zum Teil deutlich höher als im ersten Jahr. Die Tuberkulinempfindlichkeit hatte demnach keinen Einfluß auf die Häufigkeit der Neuerkrankungen. Tabelle 7 zeigt eine Aufteilung der Ergebnisse in verschiedene Altersstufen und in Abhängigkeit von der Tuberkulinreaktion (Auf Personenjahre umgerechnet). Mit zunehmendem Alter steigt in beiden Gruppen auch die Zahl der Neuerkrankungen. Dies ist wahrscheinlich auf die längere Exposition der älteren Kinder zurückzuführen. Eine sichere Wirkung der BCG-Impfung läßt sich aber auch bei einer Unterteilung in verschiedene Altersgruppen nicht feststellen, denn die Erkrankungsrate der ungeimpften (Vergleichszahlen der geimpften in Klammern) 0- bis 4jährigen mit 2,6 ‰ (2,0 ‰), der 5- bis 9jährigen mit 9,2 ‰ (8,8 ‰) und die der 10- bis 14jährigen mit 16,4 ‰ (14,1 ‰) lag nur unwesentlich über der der geimpften. Jungen erkrankten ebenso häufig wie Mädchen. Bei allen neuerkrankten Kindern war die Mitsuda-Reaktion positiv, sie fiel in der geimpften Gruppe jedoch durchweg stärker aus als in der ungeimpften. Dieser Unterschied war besonders bei den 0- bis 4jährigen ausgeprägt und nahm mit zunehmendem Alter der Kinder ab. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, daß die Impfung einen Einfluß auf die Form der Erkrankung ausübte, der aber zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung noch nicht erkennbar gewesen ist. Die Verfasser kommen zu dem Schluß, daß die BCG-Impfung die Entstehung der Lepra nicht verhindern kann. Da bereits 15jährige in den Ländern, in denen die Lepra endemisch ist, in der Regel zu 90 % leprominpositiv sind, ist eine Impfung in diesem Alter sicher zwecklos. Ein

Tabelle 7

Ergebnisse der BCG-Kampagne in Burma unter Berücksichtigung des Alters und der Tuberkulinreaktion vor Versuchsbeginn (auf Personenjahre umgerechnet) nach (BECHELLI et al. (39)).

Alter (bei Beginn) in Jahren	Tuberkulin-Reaktion (mm)	BCG-Gruppe			Kontrolle		
		Pers.-Jahre	L	L ‰	Pers.-Jahre	L	L ‰
0 - 4	0 - 9	6382	13	2,0	6374	17	2,7
	10 und größer	188	0	0,0	167	0	0,0
	alle TR	6570	13	2,0	6541	17	2,6
5 - 9	0 - 9	5222	44	8,9	5276	50	9,5
	10 und größer	662	8	12,1	687	5	7,3
	alle TR	5884	52	8,8	5963	55	9,2
10 - 14	0 - 9	2544	42	16,5	2539	44	17,3
	10 und größer	867	6	6,9	875	12	13,7
	alle TR	3411	48	14,1	3414	56	16,4

TR Tuberkulinreaktion
L Zahl der Leprakranken
L ‰ Zahl der Leprakranken pro Tausend Personenjahre

Wert der Impfung bei den 5- bis 14jährigen, die zumeist zu 60 bis 70 % leprominpositiv sind, wäre denkbar, konnte aber nicht nachgewiesen werden. Kleinkinder bis zu vier Jahren werden durch die Impfung leprominpositiv. Dies könnte einen Einfluß auf die Form der Erkrankung haben, der erst in späteren Jahren sichtbar wird. Der stärkere Ausfall der Leprominreaktion bei den geimpften Leprakranken ist immerhin ein Hinweis darauf, daß die Form der Erkrankung beeinflußt werden könnte. Ein gewisser Unterschied zwischen beiden Gruppen ließ sich im zweiten und dritten Jahr beobachten: im ersten Jahr lag die Zahl der Neuerkrankungen in der geimpften Gruppe höher, in den folgenden Jahren kehrte sich das Verhältnis um, hauptsächlich wegen der absoluten Zunahme der Morbidität der ungeimpften Gruppe. Ob es sich hierbei um die langwierige Auswirkung der Impfung oder um eine zufällige Schwankung handelt, kann erst in späteren Jahren beurteilt werden. Es ist durchaus möglich, daß wegen der sehr langen Inkubationszeit von drei bis fünf Jahren und des sehr langsamen Verlaufs der Lepra positive Ergebnisse erst in späteren Jahren beobachtet werden können.

5.3.4 Vergleich und Diskussion

Die Ergebnisse dieser drei Untersuchungen sind so verschieden, daß es schwer fällt, sie zu interpretieren. Eine von der Weltgesundheitsorganisation und dem "Committee of the International Leprosy Association" eingesetzte Kommission konnte bei keinem der Versuche methodische Fehler entdecken (REES (356)). Die untersuchten Personenkreise sind in den drei Versuchen anders zusammengesetzt, was vielleicht kleine Unterschiede erklären könnte. In Uganda wurden Kinder mit und ohne häuslichen Kontakt zu Leprakranken, in Burma nur Kinder ohne häuslichen Kontakt und auf

Neu-Guinea die gesamte Bevölkerung ohne Rücksicht auf ihre Exposition geimpft. Der Anteil der lepromatösen Fälle in Burma ist etwa dreimal so hoch wie auf Neu-Guinea und in Uganda. Dieser Gesichtspunkt verdient Beachtung, da viele Forscher nur eine Verminderung der tuberkuloiden Fälle durch die Impfung erwarten. Die Tuberkulose ist auf Neu-Guinea unter der Urbevölkerung kaum verbreitet. Alle diese genannten Faktoren sind sicher von Wichtigkeit, doch in ihrer Bedeutung sehr schwer abzuschätzen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß in den drei verschiedenen Ländern die Lepra durch drei verschiedene Stämme von M.leprae erregt wird. Da es heute möglich ist, M.leprae auf Labortieren zu züchten (siehe Abschnitt 6), sollte versucht werden, mit dieser Methode verschiedene Stämme zu isolieren (REES (356)). Zur Zeit kann die BCG-Impfung gegen Lepra trotz der ermutigenden Resultate von BROWN et al. in Uganda noch nicht empfohlen werden (BECHELLI et al. (39)). Da aber die beschriebenen Versuche noch nicht beendet sind und da die Lepra eine so außergewöhnlich protrahiert verlaufende Infektionskrankheit ist, kann ein gesichertes Urteil erst in einigen Jahren gefällt werden.

6. LEPRAINFEKTIONEN BEI VERSUCHSTIEREN

6.1 Verlauf der experimentellen Infektion bei Tieren

Die Lepraforschung erhielt merklichen Auftrieb durch die erfolgreiche Übertragung des Leprabakteriums auf Versuchstiere, da man nunmehr nicht weiter gezwungen war, die pathologischen und immunologischen Phänomene dieser Krankheit ausschließlich am Menschen zu studieren. SHEPARD (425, 426) beschrieb 1960 zum ersten Male die erfolgreiche Übertragung von M.leprae auf die Fußsohlen weißer La-

bormäuse. Ihm wird daher das Verdienst zugeschrieben, die tierexperimentelle Lepraforschung begründet zu haben. Er selbst verweist allerdings noch auf eine zwei Jahre früher publizierte Arbeit des Inders CHATTERJEE (94), der bei schwarzen Mäusen durch subkutane bzw. intraperitoneale Injektionen von Bakteriensuspensionen aus menschlichen Lepromen in einigen Fällen nach 9 bis 12 Monaten generalisierte Infektionen beobachten konnte. Diese Beobachtungen konnte SHEPARD (425) später nicht bestätigen. SHEPARD (426) gewann seine Bakterien, die ihm als Ausgangsmaterial dienten, aus den Nasenabstrichen lepromatöser Kranker. Er impfte meist etwa 10^4 Erreger auf eine Pfote, nach 6 bis 12 Monaten hatten sich diese auf 10^6 vermehrt. Mehr als 10^6 Erreger konnte er auf einer Pfote nicht beobachten: war diese Zahl erreicht, so nahm lediglich noch die Zahl der toten Erreger zu. Auch wenn er mehr oder weniger als 10^4 Bakterien verimpfte, wurde die Zahl von 10^6 Erregern nach 6 bis 12 Monaten nie wesentlich unter- oder überschritten. Er nahm daher an, daß es sich um eine selbstbeschränkende Infektion handeln müsse (SHEPARD (425)). Stammten die Bakterien von Patienten, die schon über ein Jahr lang behandelt wurden, so konnte in keinem Falle Wachstum auf den Pfoten beobachtet werden (REES (352)). Auch REES (350) hielt die Infektion auf der Mäusepfote für einen sich selbst beschränkenden Prozeß. SHEPARD versuchte gleichzeitig auch, die Infektion auf die Pfoten und Hoden von Hamstern zu übertragen: auf den Hoden beobachtete er kein Wachstum, das auf den Pfoten war sehr viel unregelmäßiger und weniger stark ausgeprägt als bei den Mäusen (425). In einer späteren Untersuchung ermittelten SHEPARD und McRAE (433) 10 Bakterien als die minimale infektiöse Dosis. Die auf der Mäusepfote gewachsenen Leprabakterien konnten für weitere Mäusepassagen verwendet werden; eine Änderung der Eigenschaften der Erreger war auch durch wiederholte Tierpassagen nicht festzustel-

len. Das Wachstum vollzog sich in drei Phasen: der verzögerten Phase ("lag phase") am Anfang (etwa 90 Tage lang), der logarithmischen Phase, die etwa bis zum 6. oder 9. Monat dauerte und der sich daran anschließenden Plateauphase, in der die Zahl der Bakterien absolut konstant blieb, der Anteil der toten Bakterien jedoch noch zunahm (SHEPARD (429)). Er nahm an, daß die Ursachen für das beschränkte Ausmaß der Infektion immunologischer Art sein müßten, konnte jedoch nicht sagen, ob das Ende der logarithmischen Phase und der Beginn des Plateaus durch eine geänderte Immunantwort der Maus zustande komme (SHEPARD und McRAE (433)). In einer anderen Untersuchung kam SHEPARD (427) jedoch zu dem Schluß, daß sich die immunologische Situation der Maus durch die Infektion der Pfote nicht verändert haben kann: er inokulierte M.leprae zunächst in die rechte Hinterpfote der Maus und, nachdem diese Infektion zu 10^6 Bakterien herangewachsen war, anschließend auch in die linke. Diese zweite Infektion verlief ebenso wie die erste, ein Einfluß der ersten Infektion auf die zweite war also nicht festzustellen. SHEPARD und McRAE (433) fanden in der Schlußphase der Infektion zelluläre Infiltrate an der Stelle der Inokulation. PALMER, REES und WEDDELL (331) sowie WEDDELL, PALMER und REES (484) beobachteten, daß sich das Wachstum der Leprabakterien in der Mäusepfote in den ersten 15 Monaten zur Hauptsache in der gestreiften Muskulatur und zum kleineren Teil in den im Epineurium der Hautnerven befindlichen Makrophagen abspielte (331). Nach 15 Monaten wurden in wachsender Zahl auch größere Nerven befallen, sodaß sich nach 20 Monaten klinisch und histologisch Zeichen der Nervenzerstörung fanden (484). Nach Ansicht dieser Verfasser ist die Leprainfektion bei den Mäusen nicht selbstbeschränkend, sondern schreitet mindestens 20 Monate lang fort. Sie ähnelt nach dieser Zeit der menschlichen "borderline"-Form. Die gestreifte Muskulatur der Pfoten war auch dann der Hauptvermehrungsort der Erre-

ger, wenn die Inokulation am Schenkel vorgenommen wurde (REES (352)). Auf denervierten Pfoten wuchs M.leprae sehr viel langsamer als auf gesunden (PATTYN (335)), was wahrscheinlich an der Atrophie der Muskulatur, in der sich der Erreger vermehrt, liegt. Auch REES et al. (368) kamen bei ihren Untersuchungen zu der Schlußfolgerung, daß diese Infektion bei der Maus nicht beschränkt sei. Sie beobachteten Labormäuse bis zu 27 Monate nach der Infektion (was etwa der normalen Lebenserwartung einer solchen Maus entspricht). Nach sechs bis neun Monaten war die Zahl der Bakterien pro Pfote mit maximal $2,5 \times 10^6$ am größten und betrug nach zwei Jahren nur noch 10^5 und weniger. Im zweiten Jahr wurden dann auch die inneren Organe befallen. Auch sie klassifizierten die Veränderungen der Fußsohle als "borderline". Gelegentlich fanden sie epitheloidzellige Granulome und Foki von Lymphozyten. Die Nerven wurden befallen. IVANOVA (206) konnte bei diesen Versuchen sogar aus dem Herzblut säurefeste Stäbchen isolieren, was sie als Hinweis auf eine mögliche hämatogene Streuung wertete. Die Infektion der Mäusepfote ist seit den bahnbrechenden Versuchen SHEPARDs bis 1971 etwa in 20 verschiedenen Laboratorien gelungen (SHEPARD (429)). Bei sachgemäßer Durchführung können die Ergebnisse verschiedener Laboratorien durchaus miteinander verglichen werden: LEVY et al. (260) führten mit den Lepromen von 23 Patienten in zwei verschiedenen Laboratorien (Atlanta und San Francisco) die Inokulationsversuche durch und gelangten beide Male zu gleichen Ergebnissen. MUKERJI und SIRCAR (308) dagegen gelang es mit der SHEPARDschen Methode nicht, M.leprae auf Mäusepfoten zu vermehren. WATERS und NIVEN (479) konnten M.leprae auf den Pfoten und den Ohrläppchen von Goldhamstern vermehren. Auf den Hoden der Hamster beobachteten sie jedoch kein sicheres Wachstum (WATERS und NIVEN (478)). HILSON (201) wiederholte die SHEPARDschen Versuche erfolgreich bei weißen Ratten. FITE und WRINKLE (156)

hofften, das Leprabakterium auf Reptilien züchten zu können, da diese Tiere sehr niedrige Körpertemperaturen haben. Ihre Bemühungen blieben jedoch erfolglos. KIRCHHEIMER und STORRS (223) gelang es kürzlich, eine der lepromatösen Lepra des Menschen ähnliche Krankheit bei Gürteltieren zu erzeugen. An den Stellen der Inokulation (Bauch und Ohrläppchen) entwickelten sich massive Knoten und auch in den makroskopisch normal erscheinenden entfernteren Hautpartien wurden säurefeste Stäbchen gefunden. Bei der histologischen Untersuchung konnten die Verfasser, genau wie beim Menschen, typische Leprazellen beobachten, in denen sich reichlich säurefeste Stäbchen befanden. Wegen der großen Ähnlichkeit dieser Infektion mit der Lepra des Menschen dürften weitere Untersuchungen mit Gürteltieren von großem Interesse sein.

Die Mäuseversuche sind besonders bei der Erprobung neuer Medikamente unersetzlich geworden (REES (354)), hier sollen jedoch nur die Ergebnisse immunologischer Versuche berichtet werden, die nach BECHELLI und GUINTO (40) wegen des stark unterschiedlichen Verlaufs der Infektion beim Menschen und bei der Maus jedoch nicht kritiklos auf den Menschen übertragen werden dürfen.

6.2 Impfungen der Versuchstiere

SHEPARD (427) versuchte den Verlauf der eben beschriebenen Infektion bei Mäusen durch Impfungen zu beeinflussen. Insgesamt versuchte er 12 verschiedene Impfstoffe, darunter mehrere BCG-Bereitungen, sowie solche, die er aus atypischen Mykobakterien gewonnen hatte. Die Mäuse wurden zuerst geimpft und anschließend ihre Fußsohlen mit M.leprae inokuliert. Schon kleinere Dosen BCG (10^6 Bakterien) zeigten bei intrakutaner Anwendungsweise eine deutliche immunisierende Wirkung, erkenntlich am verminderten

Wachstum der Leprabakterien. Bei intraperitonealer Verimpfung waren die Ergebnisse noch etwas besser, am besten jedoch bei intravenöser Anwendung. Ein gewisser Schutz konnte auch durch intraperitoneale Injektion verschiedener abgetöteter Mykobakterien erzielt werden: die stärkste Wirkung zeigten dabei die Tuberkelbakterien, eine gewisse Wirkung konnte auch durch M.marinum, M.lepraemurium und M.ulcerans erzielt werden. Dieser Effekt war jedoch niemals so ausgeprägt, wie der durch die BCG-Impfung bewirkte. SHEPARD (427) findet es bemerkenswert, daß die Immunantwort der Maus gegen die Leprainfektion durch eine intrakutane Injektion von 10^6 BCG-Bakterien verändert wird, daß aber die 10^6 Leprabakterien in der Fußsohle des Tieres keine solche Wirkung haben.

In einer späteren Untersuchung studierte SHEPARD (428) den Einfluß der BCG-Impfung zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach der Inokulation mit M.leprae. Die Impfung war besonders in zwei Phasen wirksam: ein bis zwei Monate vor der Inokulation und kurz vor Beginn der logarithmischen Phase. Wenn er unmittelbar nach der Inokulation impfte, konnte er jedoch keine Wirkung erzielen. Diese beiden Zeiträume, in denen die Impfung Erfolg zeigte, lagen jeweils kurz vor einer Periode, in der M.leprae zumindest vorübergehend extrazellulär gelagert wurde. Wegen dieser Beobachtung hält er auch den Einfluß der BCG-Impfung auf eine klinisch bereits manifeste Lepra des Menschen für unwahrscheinlich. Bei diesen Untersuchungen muß mit berücksichtigt werden, daß der Effekt der BCG-Impfung bei der Maus sicherlich nur einige wenige Monate anhält.

SHEPARD und RIBI (435) erprobten die Wirkung der BCG-Zellwände auf die experimentelle Leprainfektion bei Mäusen. Unbehandelte Zellwände konnten keinen Schutz gegen diese Infektion vermitteln, wurden die Zellwände jedoch vorher mit Öl behandelt, so war der durch sie vermittelte Schutz fast ebenso stark wie der durch die BCG-Impfung.

Wurden BCG und ölbehandelte BCG-Zellwände intravenös gegeben, so war die Wirkung der BCG-Impfung stärker, wurden beide Impfstoffe intradermal gegeben, so unterschieden sich die Wirkungen beider nicht.

Wegen des unterschiedlichen Verlaufs der Leprainfektion beim Menschen und bei der Maus sind diese Ergebnisse schwer mit denen der BCG-Impfung beim Menschen zu vergleichen. Diese Tierversuche sind jedoch geeignet, die Wirkungen verschiedener Impfstoffe miteinander zu vergleichen.

6.3 Unterdrückung der Immunantwort bei Tieren

Die Erkenntnisse über den der Lepra zugrunde liegenden immunologischen Defekt wurden in den letzten Jahren sehr durch Tierversuche bereichert, in denen die Immunantwort dieser Tiere ganz oder teilweise unterdrückt wurde.

KOHSAKA, MORI und NISHIMURA (226) infizierten 1964 die Pfoten eben geborener Mäuse mit M.leprae, um zu sehen, ob die Infektion im Stadium der immunologischen Toleranz der Tiere schwerere Folgen habe als zu einem späteren Zeitpunkt. Sie fanden jedoch keinen unterschiedlichen Verlauf der Infektion bei den Mäusen, denen unmittelbar nach der Geburt und denjenigen, denen drei Wochen danach M.leprae inokuliert wurde. MILLER et al. (292) beschrieben 1963 die Folgen der Thymektomie und der Bestrahlung bei Mäusen: die Tiere konnten keine allogenen Hauttransplantate mehr abstoßen und die Zahl ihrer Lymphozyten sank auf fast null. REES (353) studierte 1966 den Einfluß des Thymus bei der experimentellen Leprainfektion der Mäuse. Er führte bei zwei Monate alten Labormäusen die Thymektomie durch, bestrahlte sie mit 900r und transfundierte den Tieren, um sie am Leben zu erhalten, Knochenmark von anderen Mäusen. Die Zahl der Leprabakterien bei diesen Tieren war nach ei-

nigen Monaten zehn- bis einhundertmal so groß wie bei den unbehandelten Mäusen. Eine Ausbreitung der Erreger über die Pfoten hinaus konnte er fast nie beobachten, lediglich ein inguinaler Lymphknoten wurde infiltriert. Ein Jahr später wurden diese Beobachtungen von GAUGAS (162) bestätigt. Bei den entweder thymektomierten oder bestrahlten Mäusen erreichte die Zahl der Bakterien pro Pfote den doppelten Wert der unbehandelten Mäuse. Wurden die Tiere jedoch bestrahlt und thymektomiert, so war die Zahl der Bakterien pro Pfote 29mal so groß wie bei den unbehandelten Tieren (Knochenmarkstransfusion erforderlich). Eine mehrmalige subletale Bestrahlung von 420 r und Thymektomie konnte das Bakterienwachstum bei weitem nicht im gleichen Maße steigern. Später untersuchte GAUGAS (163) den Einfluß eines Antilymphozytenglobulins (ALG) bei thymektomierten, mit M.leprae infizierten Mäusen. Er injizierte den Tieren zum ersten Male zwei Monate nach der Inokulation wöchentlich 0,2 bis 0,3 ml ALG und tötete sie 9,5 Monate nach der Infektion. Auf den Pfoten der unbehandelten Mäuse fand er etwa je 10^6 Leprabakterien, auf denen der thymektomierten Mäuse geringfügig mehr und auf denen der thymektomierten und mit ALG behandelten Tiere etwa 30mal so viel. In allen Fällen war die Generationszeit von M.leprae mit ungefähr 14 bis 26 Tagen konstant. Die meisten Bakterien lagen intrazellulär in Makrophagen. Sie bildeten auch, wie bei der lepromatösen Lepra des Menschen Globi in den Nerven sowie kleinere Mikrokolonien in der quergestreiften Muskulatur. In anderen Körperteilen konnte GAUGAS keine Erreger entdecken. Eine generalisierte Infektion erfolgte also nicht. Das histologische Bild dieser Leprainfektion entsprach nach GAUGAS (163) , REES et al. (365) sowie REES und WEDDELL (366) dem der lepromatösen Lepra des Menschen. TURK und WILLOUGHBY (462) fanden beim Meerschweinchen nach Gabe von ALG eine rasche Verminderung der Zahl der parakortikalen Lymphozyten der

Lymphknoten sowie eine Unterdrückung der allergischen Reaktionen vom Spättyp. Sie nahmen daher an, daß das ALG diejenigen Anteile des lymphoiden Gewebes unterdrückte, die für die zelluläre Immunität zuständig waren. Die starke Wirksamkeit des ALG auf die experimentelle Leprainfektion ist daher ein Hinweis darauf, daß die Abwehr gegen die Lepra hauptsächlich durch die zelluläre Immunitat bestimmt wird. Auch bei mit M.tuberculosis und M.lepraemurium beimpften Mäusen verlief die Infektion nach Gabe von ALG sehr viel heftiger(GAUGAS und REES (164)). REES et al. (365) implantierten den bestrahlten (900 r) und thymektomierten Mäusen ein Äquivalent an lymphoiden Gewebe, konnten aber dadurch nicht die ursprüngliche Abwehrlage der Tiere, die diese vor der Immunsuppression hatten, wiederherstellen. Auch sie berichteten, daß durch die subletale Bestrahlung (600 r statt 900 r) und Thymektomie das Bakterienwachstum weit weniger gesteigert wird als durch die letale Dosis und Thymektomie. Nur bei den Thymektomierten und (letal) bestrahlten Mäusen fanden sie die der lepromatösen Lepra entsprechenden Schwellungen der Pfoten und auch generalisierte Ausbreitung. Injizierten sie Mäusen 3×10^7 Leprabakterien intravenös, so beobachteten sie nur bei den immunsuppressiv behandelten Tieren eine schwere, generalisierte Infektion. Die Zahl der Erreger in einer Maus konnte dabei bis auf $1{,}8 \times 10^{10}$ ansteigen (REES (358)). SHEPARD und CONGDON (430) konnten bei den thymektomierten und bestrahlten Mäusen auch Leprabakterien von den nicht infizierten Pfoten, von den Ohren und aus der Nase gewinnen. VAIDYA et al. (464) fertigten Serienschnitte des Zentralnervensystems der leprainfizierten Mäuse mit unterdrückter Immunantwort an und fanden einen mäßigen Befall besonders der Hinterwurzeln. Etwa auf jedem zwanzigsten der insgesamt 600 Schnitte konnten sie intrazellulär gelagerte Mykobakterien finden. Da M.leprae das einzige Mykobakterium mit einer besonderen Vorliebe für Nervengewe-

be ist, erhoffte sich REES (355) durch diese Tierversuche auch Aufschlüsse über immunologische Phänomene der peripheren Nerven. Durch Behandlung mit Cortison oder Immunsuppressiva konnte die Ausbreitung der Infektion bei der Maus nicht verstärkt werden (GAUGAS und REES (164)).

SHEPARD und REDUS (434) konnten auch bei den täglich mit 15 mg/kg Cyclophosphamid behandelten Mäusen keinen anderen Verlauf der Leprainfektion feststellen als bei den unbehandelten Tieren. NAKAMURA und HISAI (310) thymektomierten Hamster im Alter von drei Wochen und inokulierten M.leprae ein bis zwei Wochen später in deren rechte Hinterpfoten. Im Verlauf der folgenden zwei Monate wurden die Tiere mit 3,6 mg Testosteron-Propionat behandelt. Bei den so behandelten Hamstern vermehrte sich die Zahl der Leprabakterien in 24 Wochen von 1,7 bis 2,5 x 10^4 auf 1,6 bis 4,3 x 10^7 pro Pfote. Bei den Kontrolltieren trat bei etwa 10^6 Erregern pro Pfote kein weiteres Wachstum mehr auf. Bei den weiblichen thymektomierten und mit Testosteron behandelten Hamstern war die Bakterienmenge etwas größer als bei den männlichen. FIELDSTEEL und McINTOSH (155) führten ähnliche Versuche mit zwei Rattenstämmen durch (Stamm "Buffalo" und Stamm "Lewis"). Sie teilten ihre Versuchstiere in vier verschiedene Gruppen ein: die der ersten Gruppe dienten als Kontrolle, die der zweiten Gruppe wurden ein Tag nach der Geburt thymektomiert, die der dritten Gruppe wurden ebenso thymektomiert und erhielten sofort nach der Beimpfung mit M.leprae im wöchentlichen Abstand je eine Injektion Antithymozytenserum (ATS, vom Kaninchen durch Sensibilisierung gegen Rattenthymus gewonnen), die der vierten Gruppe wurden thymektomiert und erst vier Wochen später mit ATS behandelt. Den Tieren wurden 10^4 bis 10^5 Leprabakterien in eine Hinterpfote und einen Hoden inokuliert. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 8 wiedergegeben.

Tabelle 8

Zahl der Leprabakterien pro Hamsterpfote nach Ablauf von 12 Monaten (nach FIELDSTEEL und McINTOSH (155)). Erklärung im Text.

Gruppe	Stamm "Buffalo"	Stamm "Lewis"
1	$1,6 \times 10^5$	$1,6 \times 10^5$
2	$1,5 \times 10^6$	$1,6 \times 10^7$
3	$7,0 \times 10^6$	$3,4 \times 10^6$
4	$7,0 \times 10^6$	$1,6 \times 10^7$

Beim Lewis-Stamm konnten nach 12 Monaten $2,9 \times 10^8$ Leprabakterien vom Hoden gewonnen werden, während beim Buffalo-Stamm praktisch kein Wachstum zu beobachten war. Die verschiedenen Ergebnisse bei beiden Stämmen sind bemerkenswert, ebenso die Wirkung des ATS zu verschiedenen Zeiten beim Lewis-Stamm. Die Verfasser vermuten, daß Ratten weniger empfänglich für die Leprainfektion sind als Mäuse. REES und WEDDELL (366,367) injizierten thymektomierten und bestrahlten Mäusen 10 Monate nach Inokulation der Pfoten mit M.leprae Lymphozyten normaler Mäuse in die Bauchhöhle. 6 bis 10 Tage später begann sich die Haut an den Stellen, an denen sich Leprabakterien befanden, zu röten und zu schwellen. Die histologische Untersuchung ergab eine große Ansammlung zerstörter Bakterien und die Zahl der Erreger, die aus den befallenen Geweben gewonnen werden konnten, sank auf ein Zehntel oder gar ein Hundertstel der sonst beobachteten Menge. Es trat eine deutliche Lymphozyteninfiltration auf. Die Veränderungen erinnerten insgesamt an die "reversal reaction" des Menschen (Wiedergewinnung der zellulären Immunität, siehe Abschnitt 9). GAUGAS et al. (165) konnten ähnliche Erscheinungen bei immunsuppressiv behandelten Mäusen beobachten, denen sie den Thymus neugeborener Mäuse implantierten. Auch wenn sie keinen Thymus implantierten, konnten sie eine allmähliche

Wiedergewinnung der zellulären Immunität beobachten. Dies mußte entweder daran liegen, daß mit der Knochenmarktransfusion auch einige Lymphozyten mit übertragen wurden oder daran, daß einige Lymphozyten die letale Bestrahlung überlebt hatten.

Die Versuche, die Immunantwort auf verschiedene Weisen bei Versuchstieren zu unterdrücken, haben die Bedeutung der zellulären Immunmechanismen bei der Abwehr gegen die Lepra deutlich gezeigt. Darüber, ob das Schicksal des Leprabakteriums in diesen Versuchstieren dem im Menschen entspricht, besteht jedoch noch wenig Klarheit (REES und WEDDELL (366)).

7. DIE ZELLULÄREN IMMUNMECHANISMEN

Die zelluläre Immunität und deren Veränderungen bei Leprakranken können auf vielen Wegen sowohl am Patienten als auch in vitro studiert werden. Die Arbeiten, die sich mit dieser Frage auseinandersetzen, sind ausnahmslos neueren Datums und sollen helfen, den im Abschnitt über den Lepromintest erwähnten immunologischen Defekt besonders der lepromatösen Kranken zu verstehen.

7.1 Allergische Reaktionen vom Spättyp

7.1.1 Sensibilisierungsversuche beim Menschen

Die Anergie lepromatöser Leprakranker gegen das Antigen "Lepromin" ist seit 1919 bekannt. Da die Bedeutung und das Wesen dieser Reaktion bis heute nicht völlig geklärt sind, ist es von großem Interesse zu wissen, ob diese Anergie auch gegenüber anderen Substanzen besteht. Im Abschnitt 3.5 wurden bereits die mehr oder minder normalen Reaktions-

weisen der lepromatösen Kranken gegen die Antigene anderer Mykobakterien beschrieben. Hier werden die Ergebnisse von Sensibilisierungsversuchen mit anderen Substanzen berichtet. NAKAYAMA, KOZAWA und ITO (311) benutzten einen Extrakt aus Candida albicans für Hautteste bei Gesunden und Leprösen und konnten bei den 987 untersuchten Patienten keine anderen Reaktionsweisen gegenüber diesem Antigen feststellen als bei den Gesunden. BUCK und HASENCLEVER (81) injizierten 0,1 ml einer hundertfachen Verdünnung einer 21 Tage alten Candida albicans-Kultur lepromatösen und tuberkuloiden Leprakranken sowie gesunden Kontrollpersonen in die Haut und beobachteten die Injektionsstelle 48 Stunden später. Eine positive Hautreaktion wurde bei 14,5 % der Lepromatösen, 10,7 % der Tuberkuloiden und 40,7 % der Kontrollpersonen gefunden. Bei den lepromatösen Kranken war die Bildung humoraler Antikörper gegen C.albicans deutlich verstärkt (siehe Abschnitt 8). Die Verfasser schlossen aus ihren Untersuchungen, daß die Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp bei Leprakranken aller Typen abgeschwächt seien und daß beim lepromatösen Typ eine verstärkte Antwortbereitschaft des humoralen Immunsystems bestehen müsse. GUINTO (179) fand bei 107 Gesunden und ebensoviel tuberkuloiden Leprösen einen Zusammenhang zwischen der Stärke der Leprominreaktion und der Reaktion auf das Antigen C.albicans: bei den stark leprominpositiven Personen fiel auch die Reaktion gegen C.albicans stärker aus. In einer anderen Untersuchung führte GUINTO (179) Hautteste mit C.albicans bei lepromatösen und tuberkuloiden Leprakranken sowie Gesunden durch: 68,2 % der Gesunden, 60,4 % der Tuberkuloiden und 42,6 % der Lepromatösen bildeten eine über 5 mm große Induration. GUINTO sah darin eine unspezifische Beeinträchtigung der zellulären Immunität bei Lepra, besonders bei der lepromatösen Form. WALDORF et al. (476) untersuchten die Fähigkeit Leprakranker, gegen 2,4 -Dinitro-chlor-

benzol (DNCB) sensibilisiert zu werden. Zu diesem Zweck brachten sie 0,1 bzw. 0,05 mg dieser Substanz (in 0,1 ml Aceton gelöst) zweimal im Abstand von 21 Tagen auf die Haut der Versuchspersonen (34 Leprakranke, 17 Gesunde und 26 Patienten mit Mycosis fungoides).

16 (94 %) der 17 Gesunden,
25 (96 %) der 26 Patienten mit Mycosis fungoides und
17 (50 %) der 34 Leprakranken

wurden sensibilisiert. Die Hälfte dieser Leprakranken hatte zur Zeit des Versuchs ein Erythema nodosum leprosum (ENL, allergische Reaktion, siehe Abschnitt 9). Von den übrigen Patienten, die kein ENL hatten (ausnahmslos lepromatöse Fälle), konnten nur 4 (23,5 %) sensibilisiert werden. Die einzige Gruppe, deren Fähigkeit, sensibilisiert zu werden, stark abgeschwächt war, war demnach die der lepromatösen Patienten ohne ENL. Lepromatöse Patienten mit ENL konnten fast ebenso häufig wie Gesunde sensibilisiert werden. Deshalb nahmen die Verfasser an, daß die Anergie des aktiven Falles die Folge des Krankheitsprozesses sei und nicht dessen Ursache. 6 der 17 lepromatösen Fälle ohne allergische Reaktion waren tuberkulinpositiv: auch diese konnten nicht gegen 2,4 - DNCB sensibilisiert werden. Sie waren also nur unfähig, mit einem unbekannten neuen Antigen eine allergische Reaktion vom Spättyp zu erzeugen. Diese Beobachtung stimmt nach Meinung von WALDORF et al. (476) mit der von NOWELL (321) überein, der äusserst langlebige, immunologisch kompetente kleine Lymphozyten beschrieb, die proliferieren können, wenn sie erneut mit dem sensibilisierenden Antigen Kontakt bekommen. Demnach könnte die Tuberkulinempfindlichkeit bei Leprakranken das Weiterbestehen von immunkompetenten Zellen, die vor Beginn der Krankheit sensibilisiert wurden, anzeigen.

BULLOCK (82) führte Intrakutanteste mit folgenden Antigenen bei Leprakranken und Gesunden durch: Mitsuda-Lepromin, Dharmendra-Lepromin, C.albicans (1 : 100), Trichophytin (1 : 30) und Tuberkulin (3 Stärken : I = 0,00002 mg,

I-II =0,0001 mg, II = 0,005 mg). Diese Hautteste wurden nach 48 Stunden abgelesen, die Leprominreaktionen außerdem nach drei Wochen. Des weiteren versuchte er eine Kontaktallergie mit Pikrylchlorid zu erzeugen: 0,1 ml einer 2 %igen Pikrylchloridlösung in Aceton wurden mit Hilfe eines Glasringes auf die Haut gebracht und das Ergebnis 48 Stunden später abgelesen. Zwei Wochen später wiederholte er den Versuch mit einer nur 0,2 %igen Konzentration, es sei denn, daß beim ersten Male keine Reaktion beobachtet wurde; in diesem Falle wurde wieder die erste Konzentration verwendet, und zwar solange, bis eine Hautreaktion ausgelöst werden konnte, jedoch nicht häufiger als sechsmal insgesamt. Die Hälfte der tuberkuloiden und lepromatösen Patienten war zum Zeitpunkt des Versuches länger, die andere Hälfte weniger lange als 18 Monate mit Sulfonen behandelt worden. Mit Ausnahme der Leprominreaktion (nach 48 Stunden) fand sich ein deutliches Absinken der Reaktionsbereitschaft von den Gesunden über die tuberkuloiden zu den lepromatösen Kranken. Am deutlichsten waren diese Unterschiede gegenüber Pikrylchlorid, am schwächsten gegenüber c.albicans ausgeprägt. Bei den über 18 Monate lang behandelten lepromatösen Kranken konnten mit allen Antigenen erheblich häufiger positive Reaktionen als bei den weniger lange behandelten Kranken ausgelöst werden. Bei den tuberkuloiden Patienten war der Einfluß der Behandlungsdauer weniger deutlich. Da es sehr unwahrscheinlich ist, daß eine Person vor dem Test bereits gegen Pikrylchlorid sensibilisiert wurde, ist diese Substanz besonders gut geeignet, den Grad der Abschwächung der allergischen Reaktion vom Spättyp zu messen. Sowohl bei den tuberkuloiden als auch bei den lepromatösen Kranken fanden sich mit diesem Antigen die größten Unterschiede zu den Kontrollpersonen; diese blieben auch nach längerer Behandlungsdauer bestehen, was BULLOCK (82) als einen möglichen Hinweis auf einen bleibenden Defekt der zellulären

Immunität bei Lepra auffaßt. Da zumindest bei den lepromatösen Fällen ein Einfluß der Therapie auf die allergischen Reaktionen vom Spättyp zu beobachten war, konnte er andererseits eine Rückkehr zu normalen allergischen Reaktionen bei entsprechend langer Therapie nicht ausschließen. Unterschiedliche Reaktionen der lepromatösen Patienten mit und ohne Erythema nodosum leprosum konnte er nicht beobachten. SHEPARD und SAITZ (436) verglichen bei gesunden Erwachsenen den Ausfall der Hautteste mit Candidin, Trichophytin, Blastomycin, Coccidioidin und Histoplasmin mit dem der Tuberkulin- und Leprominreaktion. Sie fanden außer einer Häufung der stark positiven Histoplasminreaktionen bei den nur schwach leprominpositiven Personen keinen Zusammenhang zwischen diesen Testen. Allerdings wurden nicht alle Versuchspersonen mit allen Antigenen getestet. TURK und WATERS (460) führten Sensibilisierungsversuche mit 2,4- DNCB durch. Bei 12 der 24 lepromatösen, 3 der 4 "borderline" und bei allen 7 tuberkuloiden Patienten konnten sie positive Hautteste auslösen. Einen Einfluß der Behandlungsdauer oder einer erst kürzlich überstandenen allergischen Reaktion stellten sie nicht fest. Alle Personen, die nicht gegen 2,4 - DNCB sensibilisiert werden konnten, konnten gegen Hämocyanin (HC) sensibilisiert werden. Aus diesen Versuchen folgerten TURK und WATERS (460), daß die zelluläre Immunität bei den lepromatösen Kranken nie vollständig zum Erliegen komme, sondern lediglich stark abgeschwächt werde. Auch der Umstand, daß lepromatöse Kranke nicht wie Kinder mit einer Thymus-Agenesie (DiGeorge-Syndrom) in kurzer Zeit an anderen Infektionen sterben, weist darauf hin, daß die zelluläre Immunität zumindest teilweise erhalten sein muß (TURK (457)). Bei den mit M.lepraemurium infizierten Mäusen fanden PTAK et al. (347) stark abgeschwächte Gewebereaktionen nach Sensibilisierung mit Oxazolon und Pikrylchlorid. Die Fähigkeit, gegen Pikrylchlorid sensibilisiert zu

werden, erlosch nach der 13. Woche und die gegen Oxazolon nach der 16. Woche nach der Infektion. Die antigene Wirkung des Oxazolons ist wahrscheinlich stärker als die des Pikrylchlorids. SAHA und MITTAL (405) benötigten zur Sensibilisierung lepromatöser Kranker mit 2,4- DNCB größere Dosen als bei den tuberkuloiden; während mit 0,4 mg alle tuberkuloiden allergische Reaktionen zeigten, konnten diese auch mit 1,0 mg bei 22 % der lepromatösen Fälle noch nicht ausgelöst werden. MITTAL, SAHA, SHALI und SHIVPURI (299) führten mit den Seren allergischer Patienten bei Gesunden und Leprakranken die Prausnitz-Küstner-Reaktion durch. Bei den Gesunden fanden sie ausnahmslos starke Hautreaktionen, bei den Leprakranken konnten sie jedoch nur in 20 % schwache Hautreaktionen entdecken. Da diese Reaktion bei Patienten mit Morbus Hodgkin und Sarkoidose normal ausfällt, nehmen die Verfasser nicht an, daß die abgeschwächte zelluläre Immunität die Ursache ihrer Abschwächung ist. Eine Erklärung dieser Beobachtung steht daher noch aus. CONVIT et al. (114) konnten auch bei den lepromatösen Patienten mit Tuberkulin, Trichophytin, Oidiomycin und 2,4- DNCB ebensohäufig positive Hautreaktionen auslösen wie bei gesunden Kontrollpersonen. Bemerkenswert war, daß die lepromatösen Patienten leprominnegativ, aber leishmaninpositiv, eine Vergleichsgruppe von Leishmaniasekranken (schwere, anergische Verlaufsform: "diffuse cutaneous leishmaniasis") dagegen leishmaninnegativ aber leprominpositiv waren. Nach CONVIT et al. (114) besteht bei beiden Krankheiten eine selektive Anergie gegen das Antigen, das sich im Verlauf der Krankheit im Organismus ansammelt. Diese Anschauungen werden nicht von allen Beobachtern unterstützt, doch wird über eine solche Anergie, wie die der lepromatösen Kranken gegenüber Lepromin in keinem Falle berichtet.

7.1.2 Hauttransplantate bei Leprakranken

Einen weiteren Hinweis auf den Immundefekt der Lepra liefert auch das unterschiedliche Verhalten dieser Kranken gegenüber Homotransplantaten. HAN, WEISER und KAU (188) untersuchten 1970 zwanzig junge Leprakranke (zehn tuberkuloide und zehn lepromatöse) und zehn Gesunde. Sie übertrugen allen Versuchspersonen Hautlappen der Gesunden. Die Überlebensrate der Transplantate betrug bei den Gesunden 11,2 Tage, bei den Tuberkuloiden 13,4 Tage und bei den Lepromatösen 15,2 Tage. Je mehr Bakterien die Haut enthielt, desto langsamer erfolgte die Abstoßung des Transplantates (HAN, WEISER und KAU (189)). HART und REES (199) berichteten schon früher (1967) über nie veröffentlichte Arbeiten von JOB und KARAT, in denen das verlangsamte Abstoßen von Homotransplantaten bei lepromatösen Patienten beschrieben wurde. PTAK et al. (347) fanden bei den mit M.lepraemurium infizierten Mäusen die zur Abstoßung homologer Hauttransplantate erforderliche Zeit um 20 bis 38 % verlängert. Diese Versuche lassen eine eher unspezifische Depression der zellulären Immunität bei Lepra vermuten.

7.1.3 Das histologische Korrelat der zellulären Immunität

TURK und WATERS (459, 461) untersuchten die Lymphknoten von Versuchstieren und Leprakranken, um die Veränderungen der zellulären Immunität auch morphologisch erfassen zu können. Die histologische Struktur der Lymphknoten lepromatöser Kranker ähnelte sehr der der mit ALG behandelten Versuchstiere: die kortikalen, thymusabhängigen Lymphozyten waren weitgehend durch Retikulohistiozyten ersetzt worden. Bei einem in Heilung begriffenen Patienten konnten sie eine Repopulation dieser Region durch kleine Lymphozyten beobachten. In ihrer zweiten Studie untersuchten TURK

und WATERS (461) systematisch das Aussehen der Lymphknoten der Leprakranken aller Typen: sie stellten eine allmähliche Zunahme der kleinen Lymphozyten in den parakortikalen Anteilen vom lepromatösen zum tuberkuloiden Pol der Lepra fest. Beim polaren lepromatösen Typ konnten sie gar keine entdecken, während beim tuberkuloiden Typ diese Zellen in riesigen Mengen vorhanden waren. Je weiter sie sich im Lepraspektrum dem lepromatösen Pol näherten, desto haufiger wurden die histiozytären Elemente. Diese wurden zum lepromatösen Pol auch zunehmend undifferenzierter: während sie bei den "borderline"-Fällen das Aussehen von Epitheloidzellen annahmen, erschienen sie bei den lepromatösen Kranken als große, mit Bakterien überladene Leprazellen ("Schaumzellen"). Die Keimzentren wurden zum lepromatösen Pol hin prominenter und die Zahl der Plasmazellen nahm in dieser Richtung zu. Beim polaren lepromatösen Typ war die Hyperplasie der Keimzentren so ausgeprägt, daß sie schon mit bloßem Auge erkannt werden konnte. Dies ist ein morphologischer Hinweis auf eine gesteigerte Antikörperproduktion dieser Kranken (siehe Abschnitt 8). Nach den ersten zwei Jahren Chemotherapie konnten bei den lepromatösen Kranken wieder die ersten Lymphozyten in den parakortikalen Abschnitten beobachtet werden. Nach etwa sechs Jahren Therapie traten Schaumzellen nur noch vereinzelt auf und säurefeste Stäbchen waren in ihnen nicht mehr enthalten. Bei Patienten in der "reversal reaction" (siehe Abschnitt 9) wurden die kortikalen Zonen in kurzer Zeit mit Lymphozyten gefüllt, die Histiozyten blieben jedoch unverändert undifferenziert und die Keimzentren unverändert prominent. Nach diesen Beobachtungen muß angenommen werden, daß auch lepromatöse Kranke ihre zelluläre Immunität zumindest teilweise wiedergewinnen können.

7.1.4 Die Übertragung der Allergie vom Spättyp durch Zellen

RODRIGUEZ PARADISI, DE BONAPARTE und MORGENFELD (381) übertrugen 13 lepromatösen Leprakranken Lymphozyten sensibilisierter gesunder Spender und beobachteten die Lepromin-, Tuberkulin- und Histoplasminreaktion vor und nach diesem Versuch. Vor diesem Versuch waren alle Patienten gegen diese Antigene anergisch. Nach der Übertragung waren drei der Patienten tuberkulinempfindlich, vier lepromin-empfindlich und einer tuberkulin- und leprominempfindlich. Eine Überempfindlichkeit gegen Histoplasmin konnte nicht übertragen werden. Die Verfasser vermuteten, daß die Entwicklung der zellulären Immunität auch mit einer aktiven Leistung des Empfängers verbunden sein müsse und nicht allein durch die Übertragung sensibilisierter Zellen bewirkt werden könne. GOIHMAN-YAHR et al. (173) versuchten, die Leprominempfindlichkeit bei Tieren durch Zellen zu übertragen. Sie sensibilisierten Meerschweinchen mit hohen Dosen eines enzymatisch gereinigten Lepromins und übertrugen deren Peritonealzellen, Zellen aus Lymphknoten und Milzen, sowie deren Seren anderen Meerschweinchen. Die Tiere, die lebende Zellen erhielten, wurden leprominpositiv. Bei den Tieren, denen abgetötete Zellen oder das Serum der Tiere injiziert wurden, konnte keine Leprominreaktion ausgelöst werden. Die Leprominreaktion ist demnach eine Überempfindlichkeitsreaktion, die durch lebende lymphoide Zellen, jedoch nicht durch Serum und auch nicht durch abgetötete Zellen übertragen werden kann. HAN und TSENG (187) injizierten lepromatösen Kranken gleichzeitig die Lymphozyten von drei verschiedenen Spendern (einem lepromatösen, einem tuberkuloiden und einem gesunden) in drei verschiedene Hautareale und maßen nach 24 Stunden die Größe der Erytheme: diese waren 0,5 mm (mit den Zellen der Lepromatösen), 2,8 mm (mit den Zellen des Tuberkuloiden) und

4,5 mm (mit den Zellen des Gesunden) groß. Die Lymphozyten normaler Spender erzeugten dagegen bei Gesunden ein Erythem von durchschnittlich 8,3 mm Größe. Diese Untersuchung weist auf einen möglichen Defekt der Lymphozyten Leprakranker hin. SAHA und MITTAL (404) injizierten fünf Lepromatösen, vier Tuberkuloiden und fünf gesunden Kontrollpersonen Lymphozyten normaler Spender in die Haut. Bei den Kontrollpersonen trat eine Rötung nach 24 bis 48 Stunden und nach 6 bis 7 Tagen auf. Bei den lepromatösen Patienten erfolgten keine Hautreaktionen, zwei der tuberkuloiden zeigten Rötungen nach 24 Stunden, die beiden anderen nach 6 Tagen.

Die Frage, ob durch das Übertragen sensibilisierter Zellen oder spezifischer Faktoren die lepromatöse Lepra in eine weniger bösartige Form umgewandelt werden kann, läßt sich heute noch nicht beantworten; dies wäre jedoch immerhin vorstellbar (BULLOCK (83), ANONYMUS (2)).

7.2 Die Veränderungen der zellulären Immunität in vitro

7.2.1 Die Eigenschaften der Lymphozyten

Zahlreiche Forscher beschäftigten sich in letzter Zeit mit den Eigenschaften der Lymphozyten in vitro; besonders die Transformationen zu den Hämozytoblasten-ähnlichen-Zellen nach Stimulierung mit mitogenen Substanzen wurden dabei studiert. Diesen Versuchen liegt die Beobachtung zugrunde, daß Lymphozyten in vitro von bestimmten Substanzen zur "Transformation" angeregt werden können: dabei beginnen sich die Lymphozyten zu differenzieren und zu teilen, sowie RNS und später auch DNS zu synthetisieren. Einige Substanzen, wie Phythämagglutinin (PHA, aus der Feuerbohne,

Phaseolus vulgaris oder Phaseolus coccinneus, gewonnen) und Streptolysin (SLO) bewirken diese Veränderungen bei allen normalen Personen. Andere Substanzen (wie z.B. Tuberkulin) bewirken weniger starke Veränderungen nur bei solchen Personen, die gegen dieses Antigen sensibilisiert worden sind (DIERKS und SHEPARD (133)). Dieser Test gestattet daher eine Aussage darüber, ob eine Abwehr auf zellulärem Niveau gegen dieses Antigen stattfindet. OPPENHEIM (326) nimmt an, daß das Ausmaß der Lymphzytentransformation auch das der Überempfindlichkeit vom Spättyp anzeigt. Die ersten Lymphozytentransformationen bei Leprakranken wurden 1967 von RODRIGUEZ PARADISI et al. (379) und 1968 von DIERKS und SHEPARD (133) beschrieben. DIERKS und SHEPARD (133) führten diesen Versuch mit Antigen von M.leprae und M.tuberculosis, sowie mit Phythämagglutinin (PHA) durch. Nach Stimulierung mit PHA trat bei 78 % der Normalpersonen, 10,7 % der aktiven lepromatösen, 42 % der inaktiven lepromatösen und 40 % der tuberkuloiden Fälle die oben beschriebene Transformation auf. Nach Stimulierung mit dem aus M.leprae oder M.tuberculosis gewonnenen Antigen war die Transformationsrate in allen Gruppen äusserst gering, auch bei denen, die mit demselben Antigen positive Hautreaktionen bildeten. RODRIGUEZ PARADISI et al. (379) verglichen die Lymphozytentransformation (mit PHA als mitogener Substanz) Gesunder mit der Leprakranker und der von Patienten mit malignen Lymphomen. Während bei den Gesunden 66,0 % der Zellen transformierten, taten dies nur 34,5 % der Zellen der Patienten mit den Lymphomen und nur 29,5 % bei den lepromatösen Kranken. In einem anderen Versuch kamen RODRIGUEZ PARADISI et al. (380) zu ähnlichen Ergebnissen: in 62 % bei Gesunden, 33 % bei Kranken mit malignen Lymphomen und in 32 % bei lepromatösen Leprakranken konnten sie die Entwicklung von als "Blasten" bezeichneten Zellen beobachten. Diese Untersuchungen legten die Vermutung eines unspezifischen Defektes der Lymphozyten

Leprakranker nahe. Ein solcher Defekt könnte jedoch den unterschiedlichen Ausfall der Leprominreaktion bei den verschiedenen Krankheitstypen nicht erklären. RODRIGUEZ PARADISI et al. (380 und 382) vermuteten auch eine gewisse Ähnlichkeit der Immundefekte bei der Lepra und bei malignen Lymphomen. Sie bemerkten einen überdurchschnittlich hohen Prozentsatz maligner Lymphome bei Leprakranken und hielten eine gemeinsame immunologische Ursache beider Krankheiten für möglich. Auch SHEAGREN et al. (424) führten Transformationsversuche mit PHA und Streptolysin O (SLO) durch. Sie werteten diese Versuche jedoch nicht, wie dies in den bisher beschriebenen Arbeiten der Fall war, ausschließlich mit dem Mikroskop aus, sondern kontrollierten ihre Ergebnisse auch autoradiographisch mit der Einbaurate des ^{3}H-Thymidins. Stimulierten sie mit PHA, so fanden sie zwischen Leprakranken und Gesunden keinen Unterschied; stimulierten sie aber mit SLO, wurden bei den lepromatösen Kranken mit allergischen Reaktionen (ENL) deutlich seltener transformierende Lymphozyten als bei den Kontrollen gefunden. SALAZAR-MALLEN et al. (408) fand auch keine unterschiedliche Transformationsrate der Lymphozyten lepromatöser Kranker und Gesunder nach Stimulierung mit PHA. Dagegen beobachteten MERKLEN und POTIER (289) bei allen Formen der Lepra erniedrigte Lymphozytentransformationsraten, wenn mit PHA stimuliert wurde. Nach Stimulierung mit einer Suspension aus menschlichen Lepromen war die Rate bei den lepromatösen Patienten deutlich höher als bei den tuberkuloiden. Diese Beobachtung widerspricht allen Erwartungen. Beobachtungen POTIERs (344), der die Transformationsrate der tuberkuloiden Patienten sowohl nach Stimulierung mit PHA als auch mit einem M.lepraemurium-Homogenat erheblich geringer fand als die der lepromatösen Kranken, stehen im Widerspruch zu allen theoretischen Überlegungen und den Beobachtungen fast aller anderen Autoren. WONG et al. (490) konnten bei ihren autoradiogra-

phisch kontrollierten Transformationsversuchen mit PHA klare Unterschiede zwischen Gesunden und Kranken entdekken: die Lymphozyten Gesunder konnten zur Teilung sowie RNS- und DNS-Synthese angeregt werden, nicht jedoch die der lepromatösen Kranken. Die Lymphozyten tuberkuloider Kranker konnten nur vorübergehend zur Teilung angeregt werden, nach 72 bis 96 Stunden war diese Wirkung aber schon wieder verschwunden. Die Verfasser nahmen an, daß bei den lepromatösen Patienten im starken und bei den tuberkuloiden Patienten in schwacherem Ausmaß eine Unterdrückung der zellulären Immunität vorliegen müsse. GODAL et al. (170) untersuchten die blastogene Antwort der Lymphozyten Leprakranker vom polaren Typ nach Stimulierung mit mykobakteriellen Antigenen (M.leprae, M.lepraemurium, BCG), sowie deren Verhalten in Lymphozyten-Mischkulturen (tuberkuloid x tuberkuloid, lepromatös x lepromatös). Die Lymphozyten wurden in normalem menschlichen Serum kultiviert und die Ergebnisse autoradiographisch kontrolliert. Wurde mit M.leprae-Extrakt stimuliert, so fanden sich bei den tuberkuloiden Patienten nach sieben Tagen in 11,1 %, bei den lepromatösen Patienten aber nur in 0,1 % Transformationen. Diese ausbleibende blastogene Antwort der Lepromatösen war spezifisch, denn durch BCG oder den M.lepraemurium-Extrakt konnten deren Lymphozyten fast ebenso häufig zur Transformation angeregt werden wie die der tuberkuloiden Kranken. Auch in der Lymphozyten-Mischkultur unterschied sich das Verhalten der Zellen beider Patientengruppen nicht wesentlich. Um festzustellen, ob in dem Medium, in dem die Lymphozyten lepromatöser Patienten kultiviert wurden, ein Faktor existierte, der die Transformation verhinderte, wurden Lymphozyten tuberkuloider Patienten in den Medien der lepromatösen Kranken untersucht. In etwa der Hälfte dieser Kulturen wurde vorher noch die Stimulierung mit M.leprae vorgenommen. Ein signifikanter Unterschied der Transformationsraten in beiden Medien ließ

sich jedoch nicht finden. Ein besonderer, depressorisch wirkender Faktor im Medium der lepromatösen Leprösen existierte demnach nicht. Die Verfasser vermuten, daß der immunologische Defekt der lepromatösen Lepra in einer immunologischen Toleranz der Lymphozyten gegenüber M.leprae bestehe. Ob dieses aber der einzige Defekt ist, und ob darüberhinaus auch solche auf nicht-zellulärem Niveau bestehen, kann nach ihrer Meinung noch nicht gesagt werden (GODAL et al. (170)).

NELSON et al. (316) wiesen dagegen darauf hin, daß bei der Lymphozytentransformation auch ein humoraler Faktor eine Rolle spielen müsse, außerdem seien rassische Gesichtspunkte mit zu berücksichtigen. Sie führten in Singapur Lymphozytentransformationsteste (mit PHA) mit den Zellen chinesischer, indischer und malaiischer Leprakranker sowie mit denen ähnlich zusammengesetzter Kontrollgruppen durch. Sie untersuchten, bei allen drei Rassen getrennt, die Transformation der Lymphozyten der Versuchspersonen im Referenzserum Gesunder und im autologen Serum, sowie die Transformation der Referenzlymphozyten Gesunder im Patientenserum. Bei den Malaien transformierten die Lymphozyten der tuberkuloiden und lepromatösen Leprakranken ebensohäufig wie die der Gesunden. Wurden die Zellen jedoch im autologen Serum kultiviert, so war die Transformationsrate bei den lepromatösen und den als "stable" angesehenen Patienten deutlich unterdrückt, bei den als "downgrading" klassifizierten jedoch gesteigert. Verglichen mit der hohen Transformationsrate der Lymphozyten Gesunder im autologen Serum, war die Immunantwort bei allen Leprakranken unterdrückt, am stärksten aber bei den lepromatösen. Alle Lymphozyten transformierten in den Seren der Patienten, unabhängig vom Krankheitstyp, deutlich weniger als im autologen Serum. Auch bei den Indern war die Transformation der Lymphozyten der lepromatösen Pa-

tienten im autologen Serum, sowie die der Referenzlymphozyten im Serum Leprakranker deutlich unterdrückt. Bei den Chinesen dagegen wurden davon abweichende und schwer zu interpretierende Resultate gefunden: die Lymphozyten aller Patienten, mit Ausnahme der der tuberkuloiden, transformierten im Referenzserum häufiger als die der Gesunden. Wurden die Zellen im autologen Serum kultiviert, so fielen die Ergebnisse kaum anders aus. Aus diesen Untersuchungen schlossen die Verfasser, daß ein absoluter Defekt der Lymphozyten Leprakranker, auf PHA zu reagieren, nicht existieren könne. Der bei den Malaien und Indern erkennbare depressorische Effekt des Serums der Patienten (insbesondere der lepromatösen) ließ einen Faktor ("depressing factor") vermuten, der möglicherweise von den Lymphozyten produziert wurde. Die völlig abweichenden Resultate bei den chinesischen Patienten erschweren die Interpretation der Versuchsergebnisse sehr, und es kann nicht ausgeschlossen werden, daß auch solche Faktoren eine Rolle spielen, die bisher nicht beachtet worden sind und die dann auch die zum Teil sehr widersprüchlichen Ergebnisse früherer Untersuchungen erklären könnten. HAN, WEISER und TSENG (191) stimulierten Lymphozyten Leprakranker mit PHA und gaben den Überstand auf eine Zellkultur ("Hela-Zellen"), um festzustellen, ob dieser einen zytotoxischen Faktor enthielt: der Überstand der Lymphozyten tuberkuloider Patienten wirkte sehr viel toxischer als der der lepromatösen. HAN et al. führten dies auf eine verminderte Lymphotoxinproduktion der lepromatösen Patienten zurück. BULLOCK und FASAL (84) dagegen vermuteten einen Hemmungsfaktor im Serum der Leprakranken. Sie stimulierten Leukozytenkulturen, die zu 31 % bis 56 % aus Lymphozyten bestanden, von Leprakranken und Gesunden mit PHA, Tuberkulin, Streptolysin O (SLO) sowie dem Dharmendra-Antigen und maßen die antigeninduzierte DNS-Synthese autoradiographisch. Da die Lymphozyten Gesunder im autologen und homologen Serum

gleich häufig transformierten, wurden diese nur im homologen, alle anderen Lymphozyten im homologen und autologen Serum kultiviert. Nach Stimulierung mit dem Dharmendra-Antigen wurde bei den tuberkuloiden Patienten und bei den Gesunden eine bedeutend höhere Transformationsrate als bei den lepromatösen Kranken gefunden. Wurde Tuberkulin als Antigen benutzt, so fand sich eine ansteigende Transformationsrate von den lepromatösen Kranken über die tuberkuloiden zu den Gesunden. Die Unterschiede waren jedoch weit weniger kraß als im Versuch mit dem Dharmendra-Antigen. Wurde der Versuch im homologen Serum Gesunder durchgeführt, wurde die Immunantwort der lepromatösen Patienten stark und die der tuberkuloiden Patienten schwach gesteigert. Nach Stimulierung mit SLO war die Transformationsrate der Zellen der lepromatösen Kranken im homologen Serum sogar über zehnmal so groß wie im autologen Medium. Die geringsten Unterschiede fanden sich, wenn PHA als Antigen benutzt wurde. Die Ergebnisse des Versuches sind in der Tabelle 9 wiedergegeben.

Tabelle 9:

Lymphozytentransformationsraten lepromatöser und tuberkuloider Leprakranker sowie Gesunder nach Stimulierung mit verschiedenen Antigenen (nach BULLOCK und FASAL (84)).
Angaben in Zerfällen pro Minute pro 10^6 Leukozyten (disintegration /minute /10^6 leucocytes).

Patienten-Gruppe	Medium	Kontrolle	Dharmendra	Tuberkulin	SLO	PHA
lepromatös	autolog	14	10	469	312	3179
	homolog	35	29	1138	4695	3222
tuberkuloid	autolog	35	355	858	3176	5258
	homolog	53	334	1246	11193	3464
gesund	homolog	41	167	2631	5006	5908

Um die Wirkung des Serums der lepromatösen Patienten weiter zu untersuchen, wurden auch die Zellen Gesunder in deren Medium mit SLO, PHA und Tuberkulin stimuliert: die SLO-stimulierte DNS-Synthese wurde stark, die tuberkulininduzierte mäßig und die PHA-stimulierte kaum unterdrückt. Erst bei einer zwanzigfachen Verdünnung des Mediums war dieser Einfluß verschwunden. Durch eine Steigerung der Antigenkonzentration konnte die Hemmung nicht durchbrochen werden. Um einen Einfluß der Chemotherapie auf die Versuchsergebnisse auszuschließen, wurde der Versuch mit den Zellen Gesunder, die vier Tage lang hohe Dosen 4,4-Diaminodiphenylsulfon (DDS) (350 mg/Tag) eingenommen hatten, wiederholt: der Ausfall der Versuche wurde dadurch in keiner Weise beeinflußt. Wurde das Serum der Lepromatösen 30 Minuten lang auf 56° C erhitzt, so blieb die hemmende Wirkung ganz erhalten: die Hemmung konnte also nicht durch ein hitzelabiles Komplement ausgelöst werden. Der depressorische Faktor war auch nicht dialysierbar. Da die meisten Lymphozyten nach Stimulierung mit PHA auch im Serum der lepromatösen Kranken "normal" transformierten, ist nicht anzunehmen, daß dieses Serum die Zellen abtötet; wahrscheinlich dürfte eine funktionelle Hemmung vorliegen. Es war auffallend, daß die Lymphozyten der lepromatösen Patienten, die sonst durchaus zur Transformation angeregt werden konnten, durch das Dharmendra-Antigen praktisch nicht stimuliert wurden. Über die Natur des hemmenden Faktors der Lepromatösen herrscht große Unklarheit. Möglicherweise ist er mit einem anderen Faktor verwandt, den NEWBERRY (181) im Serum eines Patienten mit chronisch pulmonaler Histoplasmose entdeckte. Dieser verhinderte die Transformation der Lymphozyten nach Stimulierung mit Histoplasmin. Da eine zytotoxische Aktivität des Serums der Leprakranken nicht erkennbar war, nahmen BULLOCK und FASAL (84) nicht an, daß es sich hierbei um ein Lymphotoxin handelte. Es kann nicht ganz ausgeschlossen

werden, daß auch Autoantikörper für die Erklärung dieser Hemmung mit herangezogen werden müssen.

Der immunologische Defekt der Lepra scheint nach diesen Untersuchungen komplexer Natur und nicht allein durch eine einfache Unterdrückung der zellulären Immunmechanismen erklärbar zu sein.

7.2.2 Die Eigenschaften der Makrophagen

Zu den augenfälligsten histologischen Unterschieden zwischen den polaren Formen der Lepra gehören die Menge und Gestalt der Makrophagen (WORLD HEALTH ORGANIZATION (492)). Da aufgrund früherer Untersuchungen, besonders von MACKANESS (270) und MACKANESS und BLANDEN (272) angenommen werden kann, daß die Makrophagen eine wichtige Rolle bei der Ausführung der zellulären Immunantwort spielen, wandte sich auch das Interesse der Lepraforschung sehr bald diesen Zellen zu. HANKS (192,193,194) kultivierte schon 1947 phagozytierende Zellen von Leprakranken, die er morphologisch als Fibroblasten klassifizierte, und stellte fest, daß die Zellen der tuberkuloiden Patienten M.leprae zerstören konnten (193), die der lepromatösen Patienten jedoch nicht (HANKS (194)). In ihrem Verhalten gegenüber M.tuberculosis und M.lepraemurium unterschieden sich diese Zellen dagegen nicht. Später wies HANKS (195) darauf hin, daß der fundamentale Defekt der biologischen Abwehr derjenigen Personen, die an lepromatöser Lepra erkranken, in der mangelhaft ausgeprägten Fähigkeit ihrer phagozytierenden Zellen, die Zellkapsel und die Zellwand von M.leprae zu zerstören, liegen müsse. Diese Untersuchungen wurden dann erst 1965 von YOSHIE und SUGAWARA (499) bestätigt. BEIGUELMAN (50) berichtete 1967, daß die Makrophagen sowohl der lepromatösen, als auch der tuberkuloiden Patien-

ten in vitro M.leprae phagozytierten, daß die der lepromatösen aber dann, im Gegensatz zu denen der tuberkuloiden, unfähig waren, die Erreger intrazellulär zu verdauen. BLANDEN (55) beschrieb 1968 eine Steigerung der Beweglichkeit der Makrophagen von Mäusen durch die BCG-Impfung. BARBIERI und CORREA (29) kultivierten die Leukozyten Leprakranker in vitro und setzten am 6. Tag eine Suspension abgetöteter Leprabakterien hinzu. Innerhalb von 48 Stunden wurden die Bakterien von den Makrophagen phagozytiert, nach zehn Tagen konnten dann jedoch, je nach Krankheitstyp, zwei verschiedene Reaktionsweisen festgestellt werden: die Makrophagen der tuberkuloiden, lepromin positiven Kranken verdauten die Erreger, die der lepromatösen, lepromin negativen Kranken waren dazu nicht fähig. Es wurde dabei ein hohes Maß an Übereinstimmung mit der Mitsuda-Reaktion gefunden. BARBIERI und CORREA hielten diesen Versuch aber für spezifischer als die Leprominreaktion, da er auf zellulärer Ebene durchgeführt wurde. Sie nannten ihren Test den "Leprosy Prognostic Test (LPT)" und empfahlen, die Mitsuda-Reaktion durch den LPT zu ersetzen. Einen Unterschied der Makrophagenaktivität zwischen den Personen, die durch die BCG-Impfung und denjenigen, die aus natürlichen Ursachen lepromin positiv geworden waren, konnten BARBIERI und CORREA (30) nicht beobachten. Die Makrophagen beider Gruppen waren als gleichwertig anzusehen und konnten M.leprae in weniger als 20 Tagen intrazellulär verdauen. Die Autoren nahmen an, daß die Personen, die durch die BCG-Impfung zur Zerstörung der Leprabakterien befähigt wurden, einen Schutz gegen die Lepra erhielten, während diejenigen, deren Makrophagen M.leprae nicht verdauen konnten, für die lepromatöse Form disponiert waren. Die positive Mitsuda-Reaktion zeigt nach ihrer Meinung die Fähigkeit der Makrophagen an, M.leprae zu zerstören ("the positive Mitsuda-reaction is a macroscopic demonstration of the macrophage capacity to lyse M.leprae"). Diese Behauptung wurde auch

von AVILA und CONVIT (17) gestützt. AVILA und CONVIT (17) sowie JOB (212) untersuchten die lysosomalen Enzyme der Makrophagen Leprakranker, um hier eine mögliche Erklärung für deren unterschiedliche Aktivität zu finden: JOB fand bei allen Krankheitsformen die saure Phosphatase erhöht. AVILA und CONVIT fanden dagegen keinerlei unterschiedliche enzymatische Aktivität bei den verschiedenen Krankheitsformen, obwohl sie alle für die Bakterienabwehr wichtigen Enzyme untersuchten. YANG und SKINSNES (496, 497) beobachteten eine gesteigerte Enzymsynthese (erkenntlich an der Inkorporationsrate radioaktiv markierten L-Leuzins) der Makrophagen von Mäusen, wenn diese mit M.lepraemurium immunisiert wurden. DRUITZ und CLINE (137) beobachteten das Verhalten der Makrophagen Leprakranker aller Typen gegenüber Listeria monocytogenis in vitro, wobei sie das extrazelluläre Wachstum durch Penicillin-Zusatz unterdrückten. Die Fähigkeit, Listeria abzutöten, stand in keinem Zusammenhang mit dem Typ der Krankheit oder der Dauer der Therapie. In einem anderen Versuch studierten sie das Verhalten der Makrophagen gegenüber M.leprae. Nach drei Wochen fanden sie in allen Makrophagen nur noch tote Bakterien. Die Zellen waren jedoch in keinem Falle bakterienfrei. Den von anderen Autoren beschriebenen charakteristischen Unterschied zwischen den Zellen der tuberkuloiden und lepromatösen Kranken konnten sie jedoch nicht beobachten: das Verhalten dieser Zellen unterschied sich in keiner Weise. Auch GODAL und REES (171) beobachteten keine unterschiedlichen Eigenschaften der Makrophagen tuberkuloider und lepromatöser Kranker gegenüber M.leprae. DRUITZ und CLINE (137) vermuteten daher, daß die Funktion der Makrophagen bei der Lepra völlig normal sei. Der immunologische Defekt müsse vielmehr in der Interaktion zwischen Makrophagen und Lymphozyten zu suchen sein.

7.2.3 Die Steuerung der Makrophagenaktivität

Dieser Gedanke von DRUITZ und CLINE wurde besonders ab 1970 diskutiert. REES (357) beobachtete eine Aktivierung von Makrophagen gegen M.leprae, wenn der Kultur Lymphozyten tuberkuloider Patienten hinzugefügt wurden. Ohne diese Lymphozyten erfolgte ebensowenig eine Aktivierung wie in der Gegenwart der Lymphozyten lepromatöser Kranker. MACKANESS (271) konnte durch Übertragen der lymphoiden Zellen Listeria-infizierter Mäuse auch die Abwehr gegen diese Infektion mit übertragen. Diese wurde durch die Makrophagen des Empfängers ausgeführt. MACKANESS nahm an, daß die lymphoiden Zellen einen Faktor freisetzten, der die Makrophagen aktivierte. PATTERSON und YOUMANS (334) konnten zeigen, daß das Wachstum von M.tuberculosis in Makrophagen nur dann gehemmt wurde, wenn der Kultur Lymphozyten immunisierter Tiere hinzugesetzt wurden. Sie konnten von den immunisierten Lymphozyten einen Faktor unbekannter Natur isolieren, der diese Stimulierung bewirkte. YOUMANS und YOUMANS vermuteten schon 1965 (501), daß auch die Lymphozyten nichtimmunisierter Tiere einen unspezifisch stimulierenden Effekt auf die Makrophagen ausüben könnten. YOUMANS und YOUMANS (500) beschrieben eine Stimulierung der Immunantwort von Mäusen gegen Tuberkulose durch eine Ribonuclease. Wie dieser Effekt der Ribonuclease zu erklären ist und ob er etwas mit dem von PATTERSON und YOUMANS (334) beschriebenen Faktor unbekannter Natur gemein hat, ist unbekannt. Auch ist nicht geklärt, ob diese Verhältnisse bei der Tuberkulose auch für die Lepra Gültigkeit haben; die Annahme eines ähnlichen Mechanismus der Beeinflussung ist jedoch naheliegend. GODAL, REES und LAMVIK (172) versetzten Makrophagen-Kulturen vom Menschen und Kaninchen mit dem Überstand einer Lymphozyten-Mischkultur (in Lymphozyten-Mischkulturen kommt es häufig zur Lymphozytentransformation (BAIN et al. (26)))

vom Kaninchen und beobachteten eine ausgeprägte Proliferation der Makrophagen. Diese Veränderungen konnten sie nach Zugabe des Überstandes einer autologen oder homologen Lymphozytenkultur bzw. nach Zugabe von Kaninchenserum nicht beobachten. Die stimulierten Makrophagen bildeten Interzellulärbrücken, gelegentlich Riesenzellen und streckten sich, außerdem bildeten sie große Vakuolen. Wurden die Makrophagen in Gegenwart von M.leprae kultiviert, so erfolgte keine Proliferation, wurden diesem System jedoch außerdem noch die Lymphozyten tuberkuloider Patienten zugegeben, so proliferierten diese Zellen wie oben beschrieben. Das intrazelluläre Wachstum von M.microti und von M.lepraemurium konnte durch den Überstand einer Lymphozytenmischkultur verhindert werden, nicht jedoch durch den Überstand autologer oder homologer Kulturen. Da diese Veränderungen der Makrophagen durch ein zellfreies Medium ausgelöst wurden, muß der sie auslösende Faktor eine lösliche Substanz gewesen sein. Diese Substanz wird wahrscheinlich von den Lymphozyten produziert. Nach Meinung von GODAL et al. (172) ist es am wahrscheinlichsten, daß es sich hierbei um ein Lymphokinin handelt. Da die Lymphozyten lepromatöser Patienten auch in Gegenwart von M.leprae nicht fähig sind, die Makrophagen zu stimulieren, ist anzunehmen, daß diese Lymphozyten zur Abgabe dieses Faktors auch nicht fähig sind. TURK (456) glaubt dagegen eher an die Existenz eines hemmenden Faktors im Serum dieser Kranken.

Werden sensibilisierte Lymphozyten in vitro mit dem entsprechenden Antigen in Kontakt gebracht, so produzieren diese eine hitzestabile, nicht dialysierbare Substanz, die die Migration der Makrophagen hemmt, den Makrophagen "migration inhibiting factor", M.I.F. (THOR et al. (453)). KATZ et al. (218) glauben, daß die Interaktion zwischen den Makrophagen und den Lymphozyten bei Leprakranken durch den Makrophagen "migration inhibiting factor" (M.I.F.)

geregelt wird: Patienten vom lepromatösen Typ produzieren diesen Faktor nicht oder nur sehr spärlich, während lepromin-positive, tuberkuloide Patienten den M.I.F. in größeren Mengen synthetisieren. Die Fähigkeit, den M.I.F. zu produzieren, ist eng mit der Fähigkeit korreliert, Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp zu produzieren. Beide sind bei den lepromatösen Kranken deutlich beeinträchtigt. Auch HAN, WEISER und LING (190) untersuchten die Rolle des M.I.F. bei Leprakranken: sie kultivierten menschliche Lymphozyten und Makrophagen vom Kaninchen (menschliche Makrophagen sind sehr schwer zu gewinnen (THOR et al.(453))) und benutzten Tuberkulin sowie durch Ultraschall aufgebrochene Leprabakterien als Antigene. Die Hemmung der Migration war mit beiden Antigenen bei den Lymphozyten tuberkuloider Patienten sehr stark, bei denen der lepromatösen dagegen nur schwach ausgeprägt. DEL REY CALERO und CALBO TORRECILLAS (124) konnten (mit Lepromin als Antigen) bei Tuberkuloiden in 60 % und bei Lepromatösen in 31 % den Makrophagenhemmungsfaktor beobachten. Ob die Lymphozyten, die nach der Stimulierung mit dem spezifischen Antigen die Transformationsreaktion durchmachen, auch alle den M.I.F. produzieren, ist nicht geklärt. VALDIMARSSON et al. (465) konnten eine Frau mit chronischer mukokutaner Candidiasis beobachten, die nach Stimulierung mit Candida, Tuberkulin und allogenen Lymphozyten keinen M.I.F. produzierte, aber trotzdem normale Lymphozytentransformationsteste zeigte. Ähnliche vergleichende Untersuchungen sind bei der Lepra aber bis heute noch nicht bekannt.

7.3 Diskussion und Vergleich

Lepra gehört, genau wie Tuberkulose, Bruzellose, Histoplasmose, Leishmaniase und die meisten Viruskrankheiten zu den zyklischen Infektionskrankheiten, die sich durch

das überwiegend intrazelluläre Vorkommen der Erreger auszeichnen; demzufolge spielt hierbei auch die zelluläre Immunantwort eine entscheidende Rolle (GODAL et al. (170)). Die Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp sind bei der Lepra, zumindest beim lepromatösen Typ, gegen verschiedene Antigene abgeschwächt, auch wenn sich die Untersuchungen in diesem Punkte teilweise widersprechen. Eine auch nur annähernd so stark ausgeprägte Anergie, wie sie lepromatöse Kranke gegen Lepromin zeigen, wurde aber niemals beobachtet. Lepromatöse, in geringerem Ausmaß auch Tuberkuloide, stießen Homotransplantate verlangsamt ab, was auf eine eher unspezifische Depression der zellulären Immunität hinweist. Die In - vitro - Versuche mit den Lymphozyten ergaben aber, daß ausschließlich M.leprae unfähig war, die Transformationsreaktion bei lepromatösen Kranken auszulösen, was auf einen eher spezifischen Defekt dieser Zellen hinweist. Allerdings sind auch in diesem Punkte die Untersuchungsergebnisse nicht frei von Widersprüchen und der Einfluß bisher noch nicht berücksichtigter Faktoren, wie z.B. der Rasse und anderer kann noch nicht abgeschätzt werden (NELSON et al. (316)). Vielleicht ist diese Frage mit der These von MACKANESS (270) zu erklären, der annimmt, daß die zelluläre Immunität zwar spezifisch vermittelt, aber unspezifisch ausgeführt werde. Der zelluläre immunologische Defekt der Lepra liegt wahrscheinlich in einer gestörten Wirkung der Lymphozyten auf die Makrophagen. Durch welchen Mechanismus diese Wechselwirkung erklärt werden kann, und welcher Art die Störung dabei ist, ist noch offen. Wahrscheinlich handelt es sich um eine von den sensibilisierten Lymphozyten produzierte Substanz. Ob es sich hierbei um ein Lymphokinin (DUMONDE et al. (138), GODAL et al. (172)), ein Lymphotoxin (HAN et al. (191)), einen zytophilen Antikörper (GODAL et al. (172)), den Makrophagen "migration inhibiting factor" (KATZ et al. (218)) oder eine andere Substanz handelt, bedarf weiterer Klärung, zumal auf diesem

Gebiet der Lepraforschung erst seit einigen Jahren gearbeitet wird. TURK (456) und WAKSMAN (475) nehmen eher einen immunsuppressiven Faktor im Serum der lepromatösen Leprakranken an, der von den Lymphozyten produziert wird, während GODAL et al. (172) eher an einen die Makrophagen stimulierenden Faktor im Serum der Personen mit intakter Immunantwort denken. Es kann aber auch nicht ausgeschlossen werden, daß die Beeinflussung durch direkten Kontakt der sensibilisierten Lymphozyten mit den Makrophagen zustande kommt (GODAL et al. (172)). Es ist auch nicht geklärt, ob diese gestörte Wirkung der Lymphozyten auf die Makrophagen der einzige Defekt auf zellulärer Ebene ist.

Durch die genannten Untersuchungen hörte die Lepra endgültig auf, ein Sonderdasein neben den übrigen medizinischen Fachgebieten zu führen, da die hierbei gefundenen Gesetzmäßigkeiten auch zum Vergleich mit anderen Krankheiten herausforderten. CONVIT et al. (114) sowie TURK und BRYCESON (458) verglichen die immunologischen Verhältnisse der Lepra mit denen der Hautleishmaniase: in sehr seltenen Fällen kommt es bei der Amerikanischen Hautleishmaniase (ACL) zu einer bösartigen, anergischen Verlaufsform, der diffusen, "lepromatösen" Leishmaniase ("diffuse cutaneous leishmaniasis, DCL"), die gewisse Ähnlichkeit mit der lepromatösen Lepra hat: der Erreger infiltriert dabei die gesamte Haut und Schleimhaut, in den Granulomata beider Krankheiten befinden sich fast ausschließlich Makrophagen und keine Lymphozyten und bei beiden Krankheiten besteht eine spezifische Anergie gegen das entsprechende Antigen "Lepromin" bzw. "Leishmanin". Da diese Anergie gerade gegenüber dem Antigen besteht, das den Organismus in ungeheuren Mengen überschwemmt, kann sie als eine Form der immunologischen Toleranz aufgefaßt werden. Es besteht auch eine gewisse Ähnlichkeit der immunologischen Verhältnisse der Lepra und einiger Pilzinfektionen (BULLOCK und FASAL (84)). CANALES et al. (89) nahmen an,

daß bei der chronischen mukokutanen Candidiasis ein hemmender Faktor im Serum der Patienten existierte, der die Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut sowie die Transformation der Lymphozyten in vitro verhinderte: in vitro konnten sie die Lymphozyten nur mit dem unspezifischen PHA, nicht jedoch mit dem Monilia- oder Mumps-Antigen oder allogenen Zellen stimulieren; die Hautteste mit Tuberkulin, Coccidiodin, Blastomycin, Histoplasmin, Streptokinase-Streptodornase, Mumps-Antigen, Candida, Trichophyton und 2,4- DNCB waren ausnahmslos nach 24 und 48 Stunden negativ. Der immunologische Defekt dieser seltenen Form der Candidiasis ist nach Meinung von CANALES et al. (89) erblich. Auch CHILGREN et al. (103, 104) machten auf den großen Formenreichtum der Pilzinfektionen, insbesondere der Candidiasis aufmerksam, und nahmen an, daß der Grund hierfür in der immunologischen Abwehr des Wirtes zu suchen sei. Bei der schweren Verlaufsform der Candidiasis war die Hautempfindlichkeit gegen diverse Antigene erheblich abgeschwächt, die Lymphozytentransformation jedoch häufig normal, was CHILGREN et al. (103) auf die Unfähigkeit der Lymphozyten dieser Patienten zurückführten, einen die Überempfindlichkeit vom Spättyp vermittelnden Faktor zu produzieren. Hierbei könnte es sich um den M.I.F. handeln. RODRIGUEZ PARADISI et al. (382) erwogen wegen der abgeschwächten zellulären Immunität und des gehäuften gemeinsamen Auftretens beider Krankheiten einen gemeinsamen immunologischen Defekt von lepromatöser Lepra und malignen Lymphomen. Eine Störung der Immunreaktionen vom verzögerten Typ ist jedoch auch bei vielen anderen Krankheiten bekannt, so z.B. bei Morbus Hodgkin, Sarkoidose, einigen Viruskrankheiten (BULLOCK et al. (82)), Bruzellose, Syphilis u.a.m. (TURK und BRYCESON (458)).

Solange aber der genaue Immunmechanismus der Lepra noch unbekannt ist, müssen sich Vergleiche mit diesen Krankheiten mit dem Auffinden von Analogien begnügen. Ein ver-

stärkter Befall mit einer dieser Krankheiten ist bis heute - mit Ausnahme der malignen Lymphome - nicht beschrieben worden.

8. DIE VERÄNDERUNGEN DER HUMORALEN IMMUNITÄT UND SEROLOGISCHE REAKTIONEN

Über die Serologie der Lepra wurde in letzter Zeit (1970) eine Übersichtsarbeit von ALMEIDA (10) publiziert. Hier werden daher nur die Veränderungen der Serumproteine ausführlich diskutiert, die diagnostischen serologischen Reaktionen dagegen nur in ihren Grundzügen dargestellt.

8.1 Quantitative Zusammensetzung der Serumproteine

Trotz intensiver Bemühungen konnte ein für die Lepra allein charakteristisches Eiweißbild nicht gefunden werden. Schon 1930 bemerkte SCHLOSSMANN (415) eine Vermehrung des Gesamteiweißes auf 7,6 bis 9,8 g/100 ml, der Eiweißquotient, der bei den Kontrollen 1,28 bis 1,67 betrug, hatte sich zugunsten der Globuline verschoben: 0,66 bis 1,34. Die Globulinvermehrung war dabei der Aktivität des Krankheitsprozesses parallel. Die Verschiebung des Eiweißquotienten war besonders während eines Erythema nodosum leprosum ausgeprägt (ISHIHARA (205)). In der älteren Literatur wird übereinstimmend über eine Hypergammaglobulinämie und Hypalbuminämie der lepromatösen Kranken berichtet (ALMEIDA (10)), bei den tuberkuloiden waren die Gammaglobuline dagegen in der Regel nicht erhöht. ARCURI und INZERILLO (14) führten die Vermehrung der Gammaglobuline auf eine unspezifische Reaktion des Retikuloendothelialen Systems und nicht auf die Bildung spezifischer, gegen M.leprae gerichteter Antikörper zurück. ORBANEJA et al. (327) fanden bei den Tuberkuloiden meist normale Elektro-

phoresen, während der allergischen Reaktionen sank der Spiegel des Albumins ab, der der Alpha- und Gammaglobuline stieg dagegen an. Diesen Ergebnissen wurde auch in neuerer Zeit (nach 1960) meist nicht widersprochen. MUELLING et al. (305) berichteten über eine Vermehrung des Gesamteiweißes auf 8,84 g/100 ml und der Globuline auf 5,33 g/100 ml sowie eine Verminderung des Albumins auf 3,51 g/100 ml bei den 160 von ihnen untersuchten Leprakranken. Die Globulinvermehrung kam hauptsächlich durch eine Vermehrung der Gammaglobuline auf 1,9 g/100 ml zustande. In den Untersuchungen von SEGHAL (422) wurde über einen erniedrigten Albuminspiegel und einen erhöhten Gamma-Globulinspiegel bei allen Leprakranken berichtet, diese Veränderungen waren bei den lepromatösen Kranken lediglich stärker ausgeprägt. Die $Alpha_1$, $Alpha_2$ und Beta-Globuline wichen niemals wesentlich von der Norm ab (Tabelle 10):

Tabelle 10:

Relative Veränderungen der Serumproteine von Gesunden und Leprakranken nach SEGHAL (422) (Angaben in Prozent):

Gruppe	Albumine	$alpha_1$	$alpha_2$	beta-	gamma-	Globuline
Kontrolle	52,9	3,6	7,8	10,6	25,1	47,1
Lepromatös	38,1	3,2	7,1	11,6	40,1	61,9
Tuberkuloid	42,7	3,4	7,1	11,5	35,3	57,3

Das Gesamteiweiß lag nach den Untersuchungen von CARTERON et al. (91) in 65 % der Fälle über 8 g/100 ml, in 8 % sogar über 10 g/100 ml. MARUNA et al. (277) dagegen berichteten über Eiweißkonzetrationen lepromatöser Kranker an

der unteren Grenze der Norm, die Konzentration einzelner Aminosäuren war dagegen zum Teil sogar stark erhöht. Die Verfasser vermuteten einen stark erhöhten Protein-Katabolismus dieser Patienten. Lediglich die Vermehrung der Gamma-Globuline bei lepromatösen Kranken, sowie die der Alpha-Globuline während allergischer Reaktionen (gleichzeitig Abfall der Albumine) sind nach Ansicht von LECHAT, CLOSE und ROBYUS (246) als gesichert anzusehen. Ansonsten war die Diskrepanz ihrer elektrophoretisch gewonnenen Untersuchungsergebnisse so groß, daß sie die Existenz einer für die Lepra charakteristischen Zusammensetzung der Serumproteine ablehnen mußten. MONTI et al. (304) fanden dagegen bei allen Leprakranken regelmäßig eine Hyperproteinämie, wobei die Alpha-2 und Gamma-Globuline besonders vermehrt waren.

Die ersten immunelektrophoretischen Untersuchungen mit den Seren Leprakranker führten BERGOT et al. (54) im Jahre 1962 durch: die Hypergammaglobulinämie, besonders die der lepromatösen Kranken, kam durch eine Vermehrung der IgM und IgG-Immunglobuline zustande. LIM und FUSARO (261) fanden nur bei lepromatösen Kranken, nicht jedoch bei tuberkuloiden, eine Vermehrung der Beta- 2M- Immunglobuline. In späteren Untersuchungen (1967) fanden LIM und FUSARO (262, 263) regelmäßig das IgA bei den tuberkuloiden und das IgM bei den lepromatösen Patienten erhöht. Je weiter sich die Krankheit dem lepromatösen Pol näherte, desto eher entsprach das IgA dem Normalwert. Diese Verteilung bei den Tuberkuloiden (hohes IgA und wenig erhöhtes IgG) entsprach weitgehend dem der Tuberkulosekranken (LIM und FUSARO (263, 265)). Ein Jahr später fanden sie geringfügig davon abweichende Ergebnisse (LIM und FUSARO (264)): das IgG war durchweg bei allen Leprakranken erhöht, das IgM nur bei den lepromatösen, das IgA nur bei den tuberkuloiden, und auch bei diesen nur geringfügig. Die Spiegel der Immunglobuline, besonders aber der des IgM, waren

bei jungen Patienten und bei Männern stets besonders hoch (LIM und FUSARO (264)). Die Verfasser schlugen vor, folgendes Schema zur Diagnose und Klassifizierung der Lepra mit heranzuziehen:

Tabelle 11:

Die Immunglobuline bei Lepra und Tuberkulose nach LIM und FUSARO (265):

Gruppe	IgG	IgM	IgA
Tuberkulose	+	-	+
Lepra (alle Typen)	+	+	Ø
lepromatöse	+	+	Ø
tuberkuloide	+	Ø	+
indeterminierte	+	Ø	Ø

Zeichenerklärung: + = erhöht
- = erniedrigt
Ø = normal, bzw. uncharakteristisch verändert

Diese Ergebnisse wurden in dieser Form jedoch nicht von allen Autoren bestätigt. CARTERON et al. (91) sowie GASPAROTTO et al. (161) hielten die Veränderungen des IgA und IgM für sehr unchakteristisch und unregelmäßig. Lediglich das IgG war in ihren Untersuchungen regelmäßig erhöht, wobei die Spiegel zum lepromatösen Pol hin zunahmen. MANNWEILER et al. (275), SAGHER et al. (402) sowie BULLOCK et al. (85) fanden alle drei Immunglobuline bei der Lepra stark erhöht, SAGHER et al. außerdem den Komplementspiegel erniedrigt. Besonders der IgA-Spiegel war auffallend hoch (SAGHER et al. (402)). Nach Beginn der Therapie sank der

IgA-Spiegel, während die des Komplementes und des IgM allmählich stiegen. Der hohe IgG-Spiegel wurde durch die Therapie nicht beeinflußt. Das von LIM und FUSARO für den tuberkuloiden Typ als charakteristisch angesehene IgA ist nach JHA et al. (209) nur bei den Lepromatösen, nicht aber bei den Tuberkuloiden erhöht. Die Verfasser beobachteten außerdem erhöhtes IgG bei allen Typen und unchakteristische Ergebnisse beim IgM. Auch bei den Immunglobulinen bestehen rassische Verschiedenheiten, die die Interpretation der Ergebnisse erschweren (BONOMO et al. (62)); bei den lepromatösen Patienten waren aber in jedem Falle alle Immunglobuline erhöht. Das IgM erreichte bei einigen Patienten das drei- bis vierfache des Normalwertes; bei den tuberkuloiden dagegen war nur das IgG erhöht, IgA und IgM sogar erniedrigt, was den Beobachtungen von LIM und FUSARO kraß widersprach. Die IgA- und IgG-Spiegel stiegen während der Therapie noch an (BULLOCK et al. (85)), ganz besonders dann, wenn während dieser Zeit eine allergische Reaktion erfolgte. Bei den Kontrollpersonen betrug das IgA 323 mg%, bei den über zwei Jahre behandelten lepromatösen Kranken 551 mg% und bei denen, die während dieser Zeit noch eine allergische Reaktion durchmachten sogar 715 mg%. Der IgM-Spiegel dagegen sank im Laufe der Therapie ab. Die Verfasser vermuteten, daß die hohen Werte der Immunglobuline bei den lepromatösen Kranken auf die immunogene Wirkung der reichlich vorhandenen abgestorbenen Leprabakterien zurückzuführen sei.

8.2 Antikörperbildung gegen Mykobakterien

8.2.1 Nachweis durch Agar-Diffusionsteste und ähnliche Methoden

Im Jahre 1956 untersuchten BURRELL und RHEINS (86) auf den Philippinen die Seren Leprakranker mit der Doppeldif-

fusionsmethode in Gel. Wurde Lepromin in verschiedenen Verdünnungen (1 : 15, 1 : 30, 1 : 60) als Antigen benutzt, so beobachteten sie mit den Seren der lepromatösen Kranken stets zwei Präzipitationslinien, in denen der tuberkuloiden jedoch nur eine. Wurde das Lepromin gegen ein Anti-BCG-Serum vom Kaninchen getestet, so wurde diese Präzipitationslinie wiedergefunden. Sie fand sich auch, wenn die Seren der lepromatösen, nicht jedoch die der tuberkuloiden Kranken gegen Tuberkulin getestet wurden. LIND (266) hingegen, der die Seren von neun japanischen Leprakranken untersuchte, konnte beim Diffusionstest gegen die aus M.tuberculosis gewonnenen Antigene keine Präzipitationslinien entdecken. SUSHIDA und HIRANO (448, 449) untersuchten in zwei Versuchen die Seren von 74 bzw. 86 Leprakranken im Ouchterlony-Test mit folgenden Antigenen: M.tuberculosis, BCG, M.bovis, "atypischen Mykobakterien" und einem gemischten Antigen. Präzipitationslinien fanden sie besonders mit M.tuberculosis, dem gemischten Antigen, sowie den atypischen Mykobakterien. Während sie im ersten Versuch keinen Zusammenhang zwischen dem klinischen Bild und dem Auftreten präzipitierender Antikörper erkennen konnten, bemerkten sie im zweiten Versuch eine deutliche Häufung dieser Antikörper bei den lepromatösen Kranken. REES et al. (360) führten den Doppeldiffusionstest nach Ouchterlony mit den Seren von 25 lepromatösen und 25 tuberkuloiden Patienten gegen Antigene verschiedener Mykobakterien durch. Die meisten Seren bildeten deutliche Präzipitationslinien mit dem aus M.tuberculosis gewonnenen Antigen und weniger deutliche mit dem aus M.leprae gewonnenen. Alle Seren der Lepromatösen enthielten zirkulierende Antikörper gegen Antigene der Tuberkelbakterien, in den Seren der Tuberkuloiden konnten diese Antikörper in keinem Falle entdeckt werden. REES, CHATTERJEE, PEPYS und TEE (361) nahmen an, daß der im Serum der Leprösen zirkulierende Antikörper ein Polysaccharid sein müsse. Diese Versuche lassen eine verstärkte Antikörperbildung der lepromatösen Kranken und eine enge antigene Verwandtschaft der Mykobakterien, insbe-

sondere zwischen M.tuberculosis, "atypischen Mykobakterien" und M.leprae feststellen.

NAVALKAR et al. (313) führten Agar-Doppeldiffusionsteste mit den Seren von zwölf Leprakranken, von denen sechs bakteriologisch positiv und sechs bakteriologisch negativ waren, gegen folgende Antigene durch: M.avium, M.balnei, M.marianum, M.smegmatis, M.marinum, BCG und M.tuberculosis. Als Referenzsystem dienten ihnen dabei die Diffusionsteste dieser Antigene gegen entsprechende, vom Schaf gewonnene Anti-Seren. Mit den Seren der bakteriologisch negativen Patienten wurden in keinem Falle Präzipitationslinien beobachtet, von den sechs Proben der bakteriologisch positiven Patienten enthielten alle sechs präzipitierende Antikörper gegen M.smegmatis, je vier gegen M.avium und M.balnei, zwei gegen M.marianum und eine gegen M.tuberculosis. Die Verfasser hielten es für möglich, daß sich die Antikörper der verschiedenen Krankheitstypen nicht nur quantitativ sondern auch qualitativ unterschieden, sie nahmen daher nicht an, daß bei den bakteriologisch negativen Patienten Antikörper völlig fehlten. Die Beobachtungen früherer Autoren, daß die Antikörper hauptsächlich bei den lepromatösen, bakterienreichen Formen vorkommen, wurden jedoch bestätigt. Ein allen sechs präzipitierenden Seren gemeinsamer Antikörper wurde als Anti-beta-Präzipitin identifiziert. Das korrespondierende Antigen zu diesem Präzipitin kommt nach NAVALKAR et al. (313) mindestens in acht verschiedenen Mykobakterien vor. Da dieser Versuch mit einer sehr kleinen Versuchsgruppe durchgeführt wurde, wiederholten ihn NAVALKAR et al. (314) sowie NORLIN et al. (320) in späteren Jahren mit größeren Populationen. NAVALKAR et al. (314) entdeckten Anti-beta- und -delta-Präzipitine in den Seren Leprakranker: alle 15 Serumproben Lepromatöser enthielten das Anti-delta-Präzipitin, 13 außerdem das Anti-beta-Präzipitin; von den 17 Seren tuberkuloider Kranker während einer Reaktion enthielten 13 das Anti-delta- und acht das Anti-beta-Präzipi-

tin; in 22 der 28 Proben tuberkuloider (ohne allergische Reaktion) fand sich das Anti-delta-, bei einem einzigen außerdem auch noch das Anti-beta-Präzipitin. Demnach unterscheidet sich das Antikörperspektrum der tuberkuloiden Patienten von dem der lepromatösen. Das Auftreten der Anti-beta-Präzipitine war demnach mit einer schlechten Prognose verknüpft. Das Delta-Antigen kommt besonders in M.kansasii, M.smegmatis und M.avium vor. NORLIN, NAVALKAR, OUCHTERLONY und LIND (320) wiederholten diesen Versuch mit zwölf verschiedenen Antigenen mit der Immunodiffusionsplattentechnik: sie fanden in 78 % Präzipitationen, davon in 44 % Beta-Präzipitation, in 76 % Delta-Präzipitation und in 12 % andere Präzipitationen. Das Anti-beta-Präzipitin wurde auch in diesem Versuch fast ausschließlich bei lepromatösen Fällen beobachtet. Vier Jahre später konnte NAVALKAR (312) die These von zwei verschiedenen Antikörpern bei den polaren Formen der Lepra bestätigen: er untersuchte die Seren Leprakranker mit der Immunodiffusionsmethode nach Ouchterlony-Hansen und der Immunoelektrophorese: in den Seren der lepromatösen Kranken fand er fast immer Beta- und Delta-Präzipitine, während er in denen tuberkuloider nur Delta-Präzipitine finden konnte. Bei gleichzeitig untersuchten Kontaktpersonen konnte er keine Antikörperbildung nachweisen. Alle untersuchten Patienten stammten aus Indien, wo Infektionen mit Mykobakterien, insbesondere atypischen, sehr weit verbreitet sind. NAVALKAR findet es desto erstaunlicher, daß bei allen Kontrollpersonen keines der Präzipitine nachgewiesen werden konnte.

Einen ausschließlich im Serum lepromatöser Kranker vorkommenden, gegen die Polysaccharidfraktion der Leprabakterien gerichteten Antikörper wiesen ESTRADA-PARRA und SALAZAR MALLEN (143) nach. Diese Verfasser vermuteten, daß Antigen-Antikörper-Komplexe im Serum der Leprakranken einen gewebszerstörenden Faktor darstellten, der exsudative,

entzündliche sowie humorale Phänomene (C-reaktives Protein) bewirken könne. CALDERON MANES, SALAZAR MALLEN und ESTRADA-PARRA (87) vermuteten ein gemeinsames Antigen (Polysaccharid, Poly I Nb), das in M.leprae, M.tuberculosis und Nocardia brasiliensis enthalten sei. SALAZAR MALLEN, AMEZCUA CHAVARRIA und ESCOBAR GUTIERREZ (407) führten mit diesem Antigen den Agar-Diffusionsversuch nach Ouchterlony sowie die Papierchromatographie mit den Seren Leprakranker und Gesunder durch. Eine Präzipitation fanden sie mit dem Agar-Diffusionstest bei den lepromatösen Kranken in 8,5 % und mit der Papierchromatographie in 49 %. Bei 3 der 9 dimorphen Fälle und 6 der 13 tuberkuloiden Fälle, aber bei keiner der Kontrollen wurden mit der Chromatographie Präzipitate gefunden. Die Agar-Diffusionsteste ergaben bei diesen Gruppen stets negative Resultate. Das in Nocardia und Mykobakterien gemeinsam vorkommende Antigen wurde 1965 von ESTRADA-PARRA, ZAMORA und BOJALIL (144) als ein Polymer der D-Arabofuranose und D-Galactopyranose identifiziert. Dieses Antigen konnte von ESTRADA-PARRA et al. (142) auch aus menschlichen Lepromen isoliert werden. Antikörper gegen dieses Polysaccharid konnte ESTRADA-PARRA (141) bei Patienten mit Lepra, Tuberkulose und Mycetomen nachweisen. KHULLER und SUBRAHMANYAM (222) wiesen 1970 bei 8 von 14 lepromatösen Kranken Antikörper gegen Mannophosphoinositide nach. Antikörper gegen diese auch in den Tuberkelbakterien vorkommende Substanz findet man auch bei Tuberkulösen (SUBRAHMANYAM und SANGVI (447)). Auch ULRICH, PINARDI und CONVIT (463) konnten bei lepromatösen Kranken sehr viel häufiger präzipitierende Antikörper als bei den tuberkuloiden Patienten nachweisen. Besonders stark ausgeprägte Präzipitationslinien fanden die Verfasser im Ouchterlony-Doppeldiffusionstest bei den lepromatösen Kranken während einer allergischen Reaktion. ULRICH et al. nahmen an, daß der hohe Antikörper-Spiegel der Lepromatösen durch die großen Bakterienmassen, die bei dieser Krankheitsform auftreten, ausgelöst werden. Auffallend ist die

Dichotomie zwischen den abgeschwächten Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp und der verstärkten humoralen Immunantwort.

8.2.2 Nachweis der Antikörper mit der Immunofluoreszenzmethode

Mit Hilfe der Immunofluoreszenzmethode können sowohl Tuberkel- als auch Leprabakterien sehr schlecht gefärbt werden, was SHEPARD und KIRSH (432) auf deren Oberflächenbeschaffenheit - reich an Lipiden - zurückführen. Werden die Mykobakterien jedoch durch Vibration zerstört, so werden lösliche protoplasmatische Antigene frei, die mit dieser Methode dargestellt werden können. SHEPARD und KIRSH (432) nahmen an, daß die Oberfläche dieser Bakterien frei von Antigen sei. COTTENOT (117) konnte mit der Immunofluoreszenzmethode mit Präparationen von M.lepraemurium Antikörper bei Leprakranken entdecken. Bei allen 36 lepromatösen Fällen dieser Versuchsgruppe konnten Antikörper nachgewiesen werden, jedoch bei keinem einzigen der 25 Personen umfassenden Kontrollgruppe. MERKLEN, COTTENOT und GALISTIN (288) konnten mit der Immunofluoreszenz eine enge antigene Verwandtschaft zwischen M.leprae, M.lepraemurium und M.tuberculosis nachweisen. Sie fanden im Serum Tuberkulosekranker einen Antikörper gegen M.leprae. Dieser war mit dem gegen M.tuberculosis gerichteten Antikörper identisch, was wie folgt bewiesen wurde: wurde das Serum der Tuberkulosekranken zuerst mit M.tuberculosis adsorbiert, so konnten keine Antikörper gegen M.leprae mehr nachgewiesen werden. Besonders M.lepraemurium ist zur Darstellung der Antikörper der Leprösen mit der Immunofluoreszenzmethode sehr gut geeignet (COTTENOT und MERKLEN (118)). Mit diesem Antigen führten MERKLEN und COTTENOT (287) mit den Seren von 700 Leprakranken Immunofluoreszenzteste durch. Besonders bei den bakterienreichen Formen

konnten sie hohe Antikörpertiter nachweisen. COTTENOT und MERKLEN (118) konnten bei allen untersuchten Leprakranken, jedoch bei keiner einzigen ihrer Kontrollpersonen, Antikörper gegen M.lepraemurium nachweisen. Die hohen Titer der lepromatösen und "borderline" Patienten nahmen während der Therapie ab. VERMA et al. (466) inkubierten zerkleinerte Lymphknoten von sechs indischen Leprösen und von sechs gesunden Indern in einem mit Fluoreszin markierten, vom Kaninchen stammenden, antihumanen Serum. Sie beobachteten in 23 % bei den Gesunden und in 42 % bei den Leprakranken Fluoreszenz der Lymphozyten. Die Verfasser schlossen daraus, daß bei der Lepra vermehrt Immunglobulin tragende Lymphozyten vorkommen, was entweder durch die Verminderung der thymusabhängigen Zellen oder die Aktivierung der humoralen Immunantwort erklärt werden kann.

8.3 Antikörperbildung gegen andere körperfremde Antigene

KUNDU und GOSH (232) testeten ein durch Alkaliextraktion aus normaler Haut gewonnenes Antigen in Reihenverdünnungen der Seren Leprakranker. Bei einer bis zu 50fachen Verdünnung konnten sie in den Seren der lepromatösen Kranken eine Flockung beobachten, die beim Ansäuern wieder verschwand. In den Seren der Leprakranken anderer Typen traten keine Flockungen auf. Die Verfasser vermuteten besondere präzipitierende Antikörper, die nur bei lepromatösen Kranken auftraten. Da kein autologes Gewebe verwendet wurde, handelte es sich hierbei höchstwahrscheinlich nicht um Autoantikörper. ABE et al. (5) bemerkten einen erhöhten Streptolysin-O-Antititer bei Leprakranken. Nach einer intradermalen Injektion einer Candida albicans-Suspension kontrollierten BUCK und HASENCLEVER (81) auch den Antikörper-Titer gegen dieses Antigen. Einen höheren Titer als 1 : 20 fanden sie bei 38,9 % der lepromatösen und 11,5 % der tuberkuloiden Kranken sowie bei 14,5 % der Kontroll-

personen. Um dieses verstärkte Ansprechen der humoralen Immunantwort näher zu untersuchen, bestimmten die Verfasser auch die Titer gegen Blutgruppen-Antigene. Bei den Personen der Gruppe A war der mittlere Titer der Beta-Agglutinine in der lepromatösen Gruppe mit 241,6 deutlich höher als in der tuberkuloiden Gruppe (170,4) und bei den Kontrollen (138,6). Die Titer der Alpha-Agglutinine der Personen mit Blutgruppe B waren entsprechend 167,2, 141,7 und 97,8. Diese Unterschiede fanden sich bei den Angehörigen der Blutgruppe O nicht. BUCK und HASENCLEVER nahmen an, daß die Abschwächung der Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp mit einer verstärkten Antwortbereitschaft des humoralen Immunsystems einhergehe. Diese Vermutung wird auch durch die Versuche von ALMEIDA et al. (11) gestützt: diese Verfasser impften 60 Lepromatöse und 60 Gesunde gegen Typhus und bestimmten den Anstieg des H-Agglutinins. Der Titeranstieg fiel bei den Leprakranken deutlich stärker aus als bei den Gesunden. Eine solche verstärkte Antikörperbildung nach Typhus-Impfung (JHA et al. (209)) oder subkutaner Injektion des Vi-Antigens (SHEAGREN et al. (424)) konnte von anderen Forschern jedoch nicht beobachtet werden. Sie fanden keinerlei Unterschied in der Antikörperproduktion Gesunder und Leprakranker. Nach Ansicht dieser Autoren ist die humorale Immunantwort bei der Lepra kaum gestört.

8.4 Antikörper gegen körpereigene Substanzen

8.4.1 Rheumafaktoren

In den letzten Jahren wurde von einigen Forschern das Auftreten von Rheumafaktoren bzw. ähnlichen Substanzen bei Leprakranken berichtet. ABE, CHINONE und HIRANO (5) beobachteten bei 60 % ihrer Leprapatienten positive Waaler-

Rose-Teste. Einen Zusammenhang mit dem Krankheitstyp konnten sie nicht feststellen. CATHCART et al. (93) fanden bei 101 Leprakranken den Latex-Fixationstest 24mal und den Waaler-Rose-Test 15mal positiv. Einen Zusammenhang zwischen dem Ausfall dieser Teste und dem klinischen Verlauf der Lepra konnten aber auch sie nicht bemerken. SCHUBART et al. (417) verglichen den Ausfall des Latex-Fixationstestes bei Primär chronischer Polyarthritis (PcP) und bei Lepra: benutzten sie zu diesem Test natives Serum, so fiel er in 52 % der PcP- und 20 % der Leprafälle positiv aus. Wurde das Serum durch Erhitzen vorher inaktiviert, waren die Unterschiede weniger kraß: 67 % der PcP-Seren und 45 % der Lepra-Seren zeigten positive Teste. Diese Ergebnisse ließen SCHUBART et al. (417) die Anwesenheit eines thermolabilen Hemmungsfaktors im Serum der Leprakranken annehmen. BONOMO et al. (65) fanden u. a. auch gehäuft Rheumafaktoren bei Leprakranken. Sie wiesen in mehreren Arbeiten auf die Bedeutung autoimmunologischer Prozesse bei der Lepra hin (siehe Abschnitt 8.4.6). Durch wiederholte Immunisierung mit formolbehandelten E.coli bzw. B.subtilis konnten ABRUZZO und CHRISTIAN (7) bei Kaninchen die Bildung von Makroglobulinen stimulieren, die in der Elektrophorese zwischen den Beta- und Gamma-Globulinen wanderten. Wegen der Ähnlichkeit dieser Substanz mit dem Rheumafaktor bezeichneten sie diese als "rheumatoid factor-like substance". Dieser Versuch kann in ihren Augen zum Verständnis der Entstehung des Rheumafaktors bei einigen Krankheiten des Menschen beitragen, der demnach auch durch einen sehr langen antigenen Reiz stimuliert werden könnte. Die Voraussetzungen hierfür sind bei der Lepra mit ihren riesigen Bakterienmengen und ihrem langwierigen Verlauf jedenfalls gegeben. WILLIAM und KUNKEL (489) stützten diese These: sie fanden bei der Hälfte ihrer Patienten mit subakuter bakterieller Endokarditis den Rheumafaktor und hielten den langen Stimulus durch den Erreger für dessen Ursache. Bei diesen Patienten wurde der Faktor zumeist

auch noch dann produziert, wenn der Patient bereits geheilt war. Es muß daher ein Reiz existieren, der die Bildung eines solchen Faktors weiterhin stimuliert. Welcher Art dieser Reiz ist und ob er bei der Lepra von Bedeutung ist, bleibt noch zu klären.

8.4.2 Thyreoglobulin-Antikörper

Ohne daß bei der Lepra irgendwelche Zeichen einer Schilddrüsenerkrankung vorliegen, kann es zur Bildung von Thyreoglobulin-Antikörpern kommen. BONOMO et al. (63) wiesen solche Antikörper bei 42 bis 48 % ihrer 50 untersuchten lepromatösen Patienten nach. Bei Gesunden konnten sie diesen Faktor nur bei 3 bis 6 % der Fälle entdecken. BONOMO et al. (63) glaubten, daß die Ursache dieser Antikörper-Bildung in der gesteigerten Empfindlichkeit des antikörperbildenden Apparates gesehen werden müsse: minimale Dosen einer Substanz, die bei Gesunden noch keine antigene Wirksamkeit haben, können bei Leprakranken bereits die Bildung der Antikörper stimulieren. Das Auftreten dieser Antikörper war häufig mit dem des Rheumafaktors verbunden. Später konnten BONOMO und DAMMACCO (60) diesen Faktor isolieren und als Makroglobulin mit einer Sedimentationsrate von 19 S identifizieren. Die Verfasser nahmen an, daß es zur Komplexbildung mit der Anti-Gamma-Globulinfraktion komme. ALMEIDA und SILVA (12) konnten bei 19 von 23 lepromatösen und 6 von 14 tuberkuloiden Kranken Thyreoglobulin-Antikörper nachweisen. Außer bei der Lepra kann dieser Antikörper auch bei einigen anderen Krankheiten beobachtet werden: Hypergammaglobulinämie, PcP, Lupus erythematodes disseminatus (LED), Sjögren-Syndrom und Hashimoto-Thyreoiditis (BONOMO et al. (63)).

8.4.3 Antinukleäre Faktoren und das L.E.-Zellphänomen

Bei 16 (29 %) von 55 Leprakranken konnten BONOMO et al. (66) mit der Fluoreszenz-Antikörpertechnik antinukleäre Faktoren nachweisen (Rate bei Gesunden: ca. 1 %). Bei 10 dieser 16 Patienten wurde der L.E.-Zelltest (Lupus erythematodes-Zelltest) durchgeführt. In drei Fällen fiel er typisch und einem Fall untypisch positiv aus. Bei 11 dieser 16 Patienten konnten auch noch andere positive Seroreaktionen beobachtet werden: 11mal der Rheumafaktor, 7mal Thyreoglobulin-Antikörper und 6mal positive Syphilisreaktionen. Die gesteigerte Immunantwort richtet sich bei der Lepra also auch gegen körpereigenes Gewebe. Ob es sich hierbei um eine Nebenerscheinung der Lepra oder um einen wesentlichen mitbestimmenden Faktor handelt, bleibt vorläufig ungeklärt.

8.4.4 Anti-Gamma-Globulinaktivität

WAALER et al. (469) suchten in 51 Hautbiopsien von 29 Leprakranken nach Anti-Gamma-Globulinen. In 31 Fällen konnten sie einen solchen Faktor nachweisen. Besonders häufig fand sich dieser Faktor in der Haut Lepromatöser während einer allergischen Reaktion. Bei tuberkuloiden Kranken wurde der Faktor nicht beobachtet. Ein Zusammenhang mit dem Auftreten des Rheumafaktors konnten die Verfasser nicht berichten.

8.4.5 Kryoglobuline

MATTHEWS und TRAUTMAN (279) entdeckten bei 40 von 41 untersuchten lepromatösen Patienten Kryoglobuline. Die Spiegel der acht Patienten, die gleichzeitig ein Erythema nodosum leprosum hatten, waren mit 600 bis 900 mg% bedeutend

höher als die der Patienten ohne allergische Reaktionen (200 bis 400 mg%). Bei tuberkuloiden Leprösen, Gesunden sowie lepromatösen Kranken unter Steroidtherapie konnten diese Globuline in keinem Falle entdeckt werden. BONOMO und DAMMACCO (61) gaben an, daß etwa bei 40 % der lepromatösen Kranken mit dem Auftreten einer Kryoglobulinämie gerechnet werden könne. Diese Globuline waren Mischungen aus IgM und IgG. Wurden die Einzelkomponenten durch Gel-Filtration getrennt, so waren sie in der Kälte löslich. Durch Mischung aliquoter Mengen IgG und IgM konnte die Kryopräzipitabilität nur dann wiederhergestellt werden, wenn das IgM von einem Leprakranken stammte, während das IgG auch von einem Gesunden stammen durfte. In allen Seren, in denen Kryoglobuline nachgewiesen werden konnten, war auch eine Anti-Gamma-Aktivität vorhanden. Nach Entfernung der Kryoglobuline war auch stets die Anti-Gamma-Aktivität verschwunden. BONOMO und DAMMACCO nahmen daher an, daß diese Aktivität ausschließlich durch die Kryoglobuline ausgeübt wurde. Wurden aus dem Serum die Thyreoglobulin-Antikörper entfernt, so befanden sich die Kryoglobuline noch immer darin.

Solche Proteine treten auch bei einer Reihe von anderen Krankheiten auf, wie z.B. bei Glomerulonephritis, Arthritis, Vaskulitis, Raynaud-Syndrom und Purpura (BONOMO und DAMMACCO (61)).

8.4.6 Lepra und Autoimmunkrankheiten

Das Auftreten der in diesem Abschnitt genannten Substanzen veranlaßte einige Forscher, einen Vergleich zwischen der Lepra und Autoimmunkrankheiten anzustellen (BONOMO et al. (64), WAGER (474)). Außer diesen Substanzen wiesen auch noch das gehäufte Auftreten positiver Lues-Seroreaktionen (siehe 8.6.4), der niedrige Komplementspiegel während der allergischen Reaktionen (AZEVEDO und MELLO (18)), die Hy-

pergammaglobulinämie, gelegentlich positive direkte Coombs-Teste (ALMEIDA (10)) sowie die Entdeckung der als "histamin-like myocontraction agent" bezeichneten Substanz (CASTRO, ALMEIDA und CASTRO (92)) im Serum der Leprakranken auf einen möglichen autoimmunologischen Prozeß hin. MATTHEWS und TRAUTMAN (280) sowie BONOMO et al. (64) konnten dabei besonders Ähnlichkeiten mit dem Lupus erythematodes disseminatus (LED), aber auch mit der Primär chronischen Polyarthritis feststellen. Der Lepra und dem LED gemeinsame Symptome sind (MATTHEWS und TRAUTMAN (280)): spontane Hautulcera, ischämische Nekrosen, petechiale Blutungen und Purpura, Blasenbildung der Haut, subkutane Knoten, Hepatomegalie, Arthralgien und Polyarthritiden, bizarre Hautläsionen (einschließlich des schmetterlingsförmigen Gesichtserythems), Tendenz zu Exazerbationen und folgenden Remissionen. Im Serum können bei beiden Krankheiten die unter 8.4.1 bis 8.4.5 genannten Substanzen vorkommen. Ausserdem findet man bei beiden Krankheiten häufig eine schwere Anämie und Fieber. Das klinische Bild der Lepra kann in Einzelfällen dem des Lupus erythematodes disseminatus zum Verwechseln ähnlich sehen (BONOMO et al. (64)). BRUSCO und MASANTI (80) sowie MITTAL et al. (298) wiesen auf das gehäufte Auftreten von Nierenkomplikationen, insbesondere interstitiellen Nephritiden (MITTAL et al. (298)), bei Leprakranken hin. Diese sind bei den lepromatösen Patienten eine häufige Todesursache. Die von MITTAL et al. (298) beobachteten Veränderungen der Glomerula könnten auf einen immunologischen Prozeß hindeuten. BONOMO und DAMMACCO (61) halten es für möglich, daß einige Komplikationen der Lepra, wie Nierenschädigungen, Purpura, Erythema nodosum leprosum usw. mit dem Auftreten von Kryoglobulinen in ursächlichem Zusammenhang stehen. BONOMO et al. (61) und WAGER (474) vermuten, daß das autologe IgG, nachdem es als Antikörper mit einem primären Antigen (Leprabakterium oder dessen Produkte) reagiert hat, zum Autoantigen wird. Das immunologische System des Wirtes antwortet auf diesen pa-

thogenen Komplex (primäres Antigen /IgG-Antikörper) mit der Bildung von korrespondierenden IgM-Antikörpern.

Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß das Studium der autoimmunologischen Phänomene bei der Lepra auch etwas zur bisher noch unbekannten Ätiologie anderer Immunkrankheiten beitragen kann.

8.5 Sonstige bei der Lepra beobachtete Serumproteine

8.5.1 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP), das eine entzündliche Reaktion im Organismus anzeigt, wurde im Jahre 1955 zum ersten Male von RABSON (348) bei Leprakranken beschrieben. Von 47 lepromatösen Kranken mit allergischen Reaktionen hatten 37 (79 %) und von 41 Patienten mit stationärer Lepra ("arrested leprosy") 16 (39 %) und von 12 tuberkuloiden Kranken hatten 7 (58 %) das CRP in ihrem Serum. Besonders der hohe Prozentsatz bei den tuberkuloiden Patienten erschien RABSON bemerkenswert. ROSS, BUTLER und LANKAITIS (386) bestimmten im Laufe von zwei Jahren bei 335 lepromatösen und 45 tuberkuloiden Patienten das CRP insgesamt 2140mal. Die Ergebnisse ihrer Untersuchungen sind in der Tabelle 12 wiedergegeben.

Obwohl die Unterschiede in den einzelnen Gruppen nicht sehr augenfällig waren, sahen ROSS et al. (386) den Nachweis des CRP als ein ungünstiges Zeichen an. Bei den meisten Autoren herrscht Einigkeit darüber, daß das CRP bei lepromatösen Patienten und während der allergischen Reaktionen häufiger zu finden ist, als bei den ruhenden und tuberkuloiden Fällen. Nach Behandlung mit Kortikosteroiden sinkt der Spiegel prompt ab (MONTESTRUC (301,300), LANGUILLON et al. (240)).

Tabelle 12:

Das Vorkommen des CRP bei 380 Leprakranken nach ROSS et al. (386) (Angaben in Prozent).

Patientengruppe	ständig positiv	gelegentlich positiv	ständig negativ
tuberkuloid	20,0	37,8	42,2
lepromatös (ruhende Fälle)	18,1	30,9	50,9
lepromatös (aktive Fälle)	22,5	43,2	34,2

KABAKOV (214), REICH und TOLENTINO (369) sowie ABE und HIRAKO (6) empfahlen die Bestimmung des CRP zur Verlaufskontrolle der Lepra, insbesondere der allergischen Reaktionen (MONTESTRUC et al. (303)). Häufig besteht eine umgekehrte Beziehung zwischen dem Ausfall des CRP und der Leprominreaktion: bei lepromin negativen Personen wird das CRP gefunden, bei den lepromin positiven dagegen nicht (KABAKOV (214)). ABE und HIRAKO (6), die das CRP in über 85 % bei den Patienten mit Erythema nodosum leprosum nachweisen konnten, fanden dies nur in 2 % der Patienten mit ruhender Lepra.

8.5.2 Das Komplement

Genau wie beim CRP treten auch beim Komplementspiegel die größten Veränderungen während der allergischer Reaktionen auf (siehe Abschnitt 9). AZEVEDO und MELLO (18) fanden bei tuberkuloiden und lepromatösen Kranken keine wesentlichen Abweichungen vom Normalwert. Während der allergischen Reaktion war die Aktivität des Komplementes jedoch deutlich

geringer als bei den anderen Kranken und als bei den Kontrollpersonen. Die Verfasser nahmen an, daß hierbei Antigen-Antikörper-komplementbindende-Komplexe entstünden. Dagegen fanden SHEAGREN et al. (424) den Komplementspiegel der lepromatösen Patienten mit allergischen Reaktionen und der mit Amyloidose erhöht, den der übrigen Leprakranken dagegen normal. SAGHER et al. (402) fanden ein genau entgegengesetztes Verhalten des IgA- und des Komplementspiegels: während der "Reaktion" sank das Komplement und das IgA stieg. Nach Beginn der Therapie sank der IgA-Spiegel und der des Komplementes stieg. Die Spiegel anderer Immunglobuline wurden in dieser Studie von der Therapie nicht beeinflußt.

8.6 Serologische Reaktionen in der Diagnostik der Lepra

Wegen der eingangs erwähnten Übersichtsarbeit über die Serologie der Lepra von ALMEIDA (10) werden hier nur die wichtigsten Punkte der einzelnen Teste sowie einige neuere Untersuchungen behandelt.

8.6.1 Komplementbindungsreaktionen

Wegen des Fehlens eines spezifischen Antigens stößt die KBR bei Lepra auf große Schwierigkeiten. Das Interesse an der KBR mit dem aus M.tuberculosis gewonnenen Antigen ging stark zurück, als sich herausstellte, daß viele Leprakranke keine positiven Reaktionen zeigten, diese aber bei Personen gefunden wurden, die weder an Tuberkulose noch an Lepra litten. Darüber, ob die KBR zur Verlaufskontrolle der Lepra nützlich ist, besteht noch keine Klarheit. Die Antigene für diese Reaktion werden entweder aus M.leprae, M.tuberculosis, M.lepraemurium oder "atypischen" Mykobakterien gewonnen. Oft reagieren die Seren der lepromatösen

Patienten häufiger und mit höheren Titern als die der indeterminierten und tuberkuloiden Fälle. Die Angaben der einzelnen Forscher schwanken jedoch sehr, was ALMEIDA (10) auf die mögliche Bildung von Immunkomplexen und deren Hitzelabilität, COLLIER et al. (110) auf die Temperaturabhängigkeit dieser Reaktion bei Lepra und COLLIER und GEHR (109) auf die sehr großen Bakterienmengen, die den komplementbindenden Antikörper neutralisieren können, zurückführen.

In neuerer Zeit empfehlen LEON et al. (257,258) die KBR mit einem aus M.tuberculosis gewonnenen Polysaccharid besonders dann zur Diagnose und Verlaufskontrolle, wenn die Krankheit noch nicht länger als fünf Jahre besteht. Eine praktische Bedeutung hat die KBR bei der Lepra bis heute nicht erlangt.

8.6.2 Hämagglutinationsreaktionen

MIDDLEBROOK und DUBOS (291) beschrieben 1948 die Agglutination der mit den Polysacchariden der Tuberkelbakterien beladenen Erythrozyten nach Zugabe der Seren von Versuchstieren oder Tuberkulosekranken. Dieser Test ist auch von zahlreichen Forschern bei Leprakranken versucht worden (ALMEIDA (10)): in der Regel wurde dabei ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Krankheit und der Höhe des Titers entdeckt. Die Titer der lepromatösen Kranken waren fast durchweg höher als die der tuberkuloiden, die der tuberkuloiden fast durchweg höher als die der Gesunden (LEVINE (259)).

Einen Zusammenhang zwischen dem Ansteigen des Hämagglutinationstiters und dem der Globulinfraktion konnten BANERJEE und ROY (28) nicht beobachten. Der Test hat eine gewisse Aussagekraft, wird aber in der Regel nicht zur Diagnostik verwandt.

8.6.3 Der Rubino-Test

Dieser von RUBINO (389) im Jahre 1926 erstmalig beschriebene Test gilt bis heute als die einzige einigermaßen spezifische serologische Reaktion bei der Lepra. RUBINO stellte fest, daß die Sedimentationsrate der mit Formol behandelten Schaferythrozyten durch die Seren Leprakranker stark beschleunigt wurde. Diese Beschleunigung trat nicht mit den Seren Gesunder auf und auch nicht, wenn die Vorbehandlung mit Formol unterlassen wurde (RUBINO (390,391,392)). Der Rubinofaktor wird durch Erhitzen auf 56° C nicht inaktiviert. Der Mechanismus der Reaktion ist jedoch noch unklar (ALMEIDA (10)). Besonders bei Personen mit negativer Leprominreaktion wird ein positiver Ausfall dieses Testes beobachtet (CURBAN (121)). Da dieser Test aber auch bei lepromatösen Kranken negativ ausfallen kann, hat er sich in der Routine-Diagnostik nicht recht durchgesetzt.

8.6.4 Der Ausfall der serologischen Teste für Syphilis bei der Lepra

Schon 1919 konnte COOKE (116) in einer Übersichtsarbeit über 1397 Leprakranke berichten, bei denen die Wassermannsche Reaktion durchgeführt wurde: diese fiel in der Hälfte der Fälle positiv aus. Seitdem ist eine unübersehbare Zahl von Veröffentlichungen über die verschiedenen serologischen Luesreaktionen erschienen (ALMEIDA (10)), die teils erheblich höhere (OLMOS CASTRO und BONATTI (325)), teils erheblich geringere Prozentsätze (RADNA (349)) positiver Ausfälle beschrieben. Die Mehrzahl der Autoren fanden jedoch bei Leprakranken positive Resultate durchweg häufiger als bei Gesunden. In neueren Untersuchungen konnten SCHMIDT (416) bis zu 73 % positive Resultate (mit "Cardiochol"), ALMEIDA (9) (mit der Wassermannschen Reaktion) dagegen nur 6 % beobachten. Besonders wenn das le-

cithinfreie Antigen "Cardiochol" (Cardiolipin und Cholesterin) verwandt wurde, konnten positive Reaktionen häufiger beobachtet werden (SCHMIDT (416)). Über den gehäuften positiven Ausfall der spezifischeren Teste FTA und TPI (Nelson-Mayer) berichteten in neuerer Zeit SCOTTI et al. (421), DAGUET und LANGUILLON (122), AZULAY et al. (24) sowie RUGE et al. (394). Während RUGE et al. (394) den TPI nur in 9,5 % positiv fanden und in diesen Fällen den Verdacht auf eine Treponematose äußerten, berichteten DAGUET und LANGUILLON (122) über das Auftreten falsch positiver Resultate in bis zu 80 %. Nach Einsetzen der Lepratherapie ging der Anteil der positiven Resultate, insbesondere bei den Komplementbindungsreaktionen, rasch zurück (RUGE (393)).

Welcher Faktor diese positiven Reaktionsausfälle bewirkt, ist nicht völlig geklärt, dies könnte am geänderten Eiweißquotienten (RUGE et al. (394)) oder auch an der Lipidzusammensetzung des Blutes (ALMEIDA (10)) liegen. Eine praktische Bedeutung kommt diesen Testen für die Lepra nicht zu.

9. ALLERGISCHE REAKTIONEN IM VERLAUF DER LEPRA

9.1 Begriffsbestimmung

Wie besonders im letzten Abschnitt mehrfach erwähnt wurde, kann der chronische Verlauf der Lepra durch verschiedene allergische Phänomene unterbrochen werden. Da die Mehrzahl der dabei gebrauchten Begriffe aus einer Zeit stammen, in der über ihre Ätiologie sehr viel weniger bekannt gewesen ist als heute, sind sie zum Teil recht unscharf definiert, zumal sie oft nur morphologisch und klinisch beschrieben wurden. Der Ausdruck "Leprareaktion" umfaßt daher auch sol-

che Phänomene, die zwar den gleichmäßigen Ablauf der Krankheit unterbrechen, nicht aber allergischer Natur sein müssen, bzw. zu einem der bekannten allergischen Phänomene gerechnet werden können. TURK und BRYCESON (458) beschrieben zwei allergische Phänomene, das Erythema nodosum leprosum (ENL) und die "reversal reaction"; COCHRANE (105) rechnete als drittes noch das Lucio-Phänomen hinzu. RIDLEY (375) dagegen unterschied vier verschiedene Gruppen: die "reversal reaction", die "downgrading reaction", die "exacerbation nodules" und das Erythema nodosum leprosum. Allen allergischen Phänomen ist entweder eine Veränderung der Immunitätslage des Patienten oder eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Bestandteile der Leprabakterien gemein. Die am besten definierte Reaktion ist das Erythema nodosum leprosum (ENL); es wird daher hier auch am ausführlichsten diskutiert.

9.2 Das Erythema nodosum leprosum (ENL)

Das ENL befällt Patienten der lepromatösen Krankheitstypen. Klinisch ist es durch das Auftreten schmerzhafter Knoten gekennzeichnet. Gleichzeitig können mehr oder minder heftige Allgemeinsymptome auftreten: Fieber, akute rheumatoide Arthritis (KARAT et al. (216)), Orchitis, (nekrotisierende) Lymphadenitis (KARAT et al. (217)), Iridozyklitis, Albuminurie u. a. (BROWNE (79), COCHRANE (105)). Histologisch findet man eine intensive polymorphkernige leukozytäre Infiltration (RIDLEY (375)) und eine fibrinoide Nekrose der Blutgefäße der Haut sowie des Kollagens (RIDLEY (374)). Im Gegensatz zum Erythema nodosum bei der Tuberkulose, das ein Frühsymptom ist, tritt das ENL nur bei den bakterienreichen Formen auf dem Gipfel der Krankheit auf (BROWNE (75)). Es zeichnet sich durch eine hohe Rezidivfreudigkeit aus (GUINTO, TOLENTINO und MABALAY (185), BROWNE (75)). JOB, GUDE und MACADAN (213) unterschieden

drei Phasen des ENL. Die erste geht mit einer generalisierten Eruption der Haut, Fieber, Polyarthritis und Neuritis einher. Diese Erscheinungen sind nach zwei bis drei Wochen abgeklungen. In der zweiten Phase, die etwa zwei bis drei Monate dauert, treten die schmerzhaften Knoten auf. Dem schließt sich eine chronische Phase an, die Jahre dauern kann. Dagegen wiesen COCHRANE (105) sowie TURK und BRYCESON (458) darauf hin, daß die Erscheinungen des ENL selten länger als 48 Stunden anhalten. Lediglich die erwähnten Begleitphänomene können einen chronischen Verlauf annehmen. Bleibt das ENL länger als eine Woche bestehen, so handelt es sich um eine sehr schwere Variante desselben, die von COCHRANE (105) als "progressiv reaction" bezeichnet wurde. Es besteht große Einigkeit darüber, daß das ENL eine allergische Reaktion auf die Zerfallsprodukte der Leprabakterien darstellt. Es ist daher auch nicht verwunderlich, daß das ENL nach Einführung der Chemotherapie bemerkenswert an Häufigkeit zugenommen hat. SAUL und SEGURA (414) wiesen während dieser Reaktion sehr viel häufiger Zerfallsprodukte der Leprabakterien im Gewebe der Leprakranken nach als bei Patienten ohne Reaktion. Nach WATERS, REES und SUTHERLAND (481) tritt das ENL in der Regel in etwa 50 % nach Beginn der Chemotherapie auf, allerdings kann es auch durch andere Ereignisse ausgelöst werden. Der Ausbruch des ENL erfolgt zumeist dann, wenn unter dem Einfluß der Therapie die Mehrzahl der Erreger aufhört, vermehrungsfähig zu sein (PETIT und WATERS (340)). Es ist nach ROLLIER und ROLLIER (383) jedoch falsch, das ENL generell als eine Folge der Chemotherapie anzusehen, da es sich stets nur um die Folge einer Überdosierung und nicht die der eigentlichen Therapie handele. Auch sollte die Rolle der Therapie als auslösender Faktor nicht überschätzt werden, da auch zahlreiche andere Faktoren von Bedeutung sein können: Unter- und Fehlernährung, Infektionskrankheiten, Schwangerschaft und Menstruation, Impfungen sowie Erregungen jeglicher Art (ROLLIER und ROLLIER (383), WATERS et al. (482)). Das ENL ist demnach die gleichförmige

Antwort auf eine Fülle verschiedenartiger Reize und Belastungen. MUIR (306) erklärte dies mit der Theorie des Adaptationssyndroms von SELYE. Da bei Leprakranken in der Regel auch eine Unterfunktion der Nebennieren vorliegt (LANGUILLON et al. (243)), können demnach schon geringe Belastungen jeglicher Art zu einer akuten Nebenniereninsuffizienz führen. Es ist daher verständlich, daß die therapeutische Maßnahme der Wahl in der Verabreichung von Kortikosteroiden besteht (BROWNE (75), LANGUILLON et al. (243), WATERS et al. (482)). Diese Therapie hätte dann nach den Beobachtungen von LANGUILLON et al. sowie MUIR den Charakter einer Substitutionstherapie. WEMAMBU et al. (487) wiesen auf die große histologische Ähnlichkeit des ENL mit dem Arthus-Phänomen hin; die klinischen Allgemeinsymptome ähneln denen der Serumkrankheit (WEMAMBU et al. (487)) bzw. denen der "Immunkomplexkrankheiten" (TURK und BRYCESON (458)). WEMAMBU et al. suchten daher nach Immunkomplexen in den betreffenden Hautstellen. Bei 10 von 17 Patienten mit ENL konnten sie Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplement mit der Fluoreszenzmikroskopie in den befallenen Hautpartien nachweisen. Solche Ablagerungen sind beim Arthus-Phänomen nur in den ersten 24 Stunden zu beobachten. WEMAMBU et al. (487) nahmen daher an, daß das ENL der Patienten, bei denen keine Immunkomplexe gefunden werden konnten, schon älter gewesen sein müsse. In sieben Fällen konnten sie Antigene von Mykobakterien in der Haut nachweisen und bei fünf fanden sie einen auffallend hohen Komplementspiegel. Das Komplement muß nach WEMAMBU et al. eine noch nicht näher definierte wichtige Rolle beim ENL spielen. Bei Leprakranken ohne ENL sowie bei Gesunden konnten sie diese Immunkomplexe in der Haut in keinem Falle nachweisen. MAYAMA (282) bemerkte einen deutlichen Titeranstieg des Latex-Fixationstestes während des Erythema nodosum leprosum. MATTHEWS und TRAUTMAN (279) fanden die höchsten Kryoglobulintiter stets bei Patienten mit ENL. Auf den Zusammenhang zwischen ENL und CRP wurde schon im

Abschnitt 8.5.1 hingewiesen. Das CRP wird, zusammen mit der Blutsenkungsgeschwindigkeit, die stark beschleunigt ist (COCHRANE (105)), als die beste Verlaufskontrolle des ENL empfohlen (REICH und TOLENTINO (369)), (MONTESTRUC (301), ABE und HIRAKO (6)). Das ENL kommt nur bei Personen mit abgeschwächter zellulärer Immunität vor und ist als allergische Reaktion auf die abgetöteten Leprabakterien bzw. deren Zerfallsprodukte zu verstehen. Es handelt sich demnach um eine vorübergehende überschießende humorale Immunantwort bei gleichzeitig unterdrückter zellulärer Immunabwehr (SWIFT (451)). Eine Änderung der Immunitätslage ist mit dem ENL nicht verbunden. Während COCHRANE (105) das ENL, wenn es nach Beginn der Therapie einsetzt, als Zeichen des Ansprechens der Therapie wertet, weist BROWNE (75,79) darauf hin, daß es sich in jedem Falle um ein ernstes Ereignis mit schlechter Prognose handele. Der Verlauf der Heilung kann durch das ENL stark verzögert, ja sogar ganz unterbrochen werden. Eine latente Unterfunktion der Nebennieren begünstigt die Entstehung des ENL sicher, wie die Auslösung dieses Phänomens durch unspezifische Reize sowie der Erfolg der Steroidtherapie demonstrieren.

9.3 Das Lucio-Phänomen

Dieses Phänomen kommt nur in Mittel- und Südamerika, insbesondere in Mexiko, bei einem bestimmten, als "diffuse lepromatosis" bezeichneten Typ der Lepra vor (COCHRANE (105)). Es wurde besonders von LATAPI und ZAMORA (244) beschrieben. Dabei verschwindet zunächst die Sensibilität an Händen und Füßen, später fallen die Augenbrauen, darauf auch alle anderen Haare aus und es erscheinen typische, äußerst schmerzhafte Hautläsionen, besonders im Gesicht und an der Stirn, die anfangs rein makulös sind, später aber nekrotisieren und ulzerieren können. Vor Einführung

der Chemotherapie war diese Erscheinung häufig tödlich. Aus welchem Grund das Lucio-Phänomen nur in Mittel- und Südamerika beobachtet wird, ist unbekannt. Nach Ansicht von JOB, GUDE und MACADAN (213) handelt es sich hierbei lediglich um eine besonders schwere Verlaufsform des Erythema nodosum leprosum. Die Pathogenese ist jedoch noch nicht geklärt, eine allergische Genese ist allerdings wahrscheinlich.

9.4 Die "reversal reaction" und die "downgrading reaction" (Veränderungen der Immunitätslage)

Auch die "reversal reaction" findet man bei Patienten der lepromatösen Typen (ausgenommen polare Fälle) und häufig im Verlauf der Therapie. Nach Angaben von BROWNE (79) ist diese Reaktion ausgesprochen selten. Klinisch findet man eine ödematöse Schwellung der Haut, Erytheme, Fieber und u.U. den Befall der peripheren Nerven. In schweren Fällen kann auch eine Ulzeration oder varizelliforme Eruption der Haut auftreten (BROWNE (78)). In den befallenen Hautpartien findet sich eine lymphozytäre Infiltration und die Makrophagen nehmen eine eher epitheloidzellige Erscheinungsform an. Wie im Abschnitt 7.1.3 erwähnt wurde, kann während dieser Reaktion auch eine Wiederbesiedlung der Lymphknoten mit Lymphozyten erfolgen (TURK und WATERS (461)). REES und WEDDELL (367) sowie GAUGAS et al. (165) konnten durch Übertragen von Lymphozyten bzw. des Thymus normaler Tiere bei immunsuppressiv behandelten Mäusen eine der "reversal reaction" des Menschen entsprechende Reaktion erzeugen. Die "reversal reaction" ist mit einer Verbesserung der Immunitätslage des Patienten verbunden, die Prognose wird dadurch also günstiger (RIDLEY (375)), (TURK und BRYCESON (458)). Das Gegenstück zur "reversal reaction" ist die "downgrading reaction", die mit einer Verschlechterung der immunologischen Situation verbunden ist. Nach

BROWNE (79) ist die "downgrading reaction" sehr viel häufiger als die "reversal reaction". Sie befällt eher tuberkuloide Kranke (ausgenommen polare Fälle), besonders dann, wenn die Krankheit nicht oder nur unzulänglich behandelt wurde (WATERS et al. (482)). Klinisch ist sie von der "reversal reaction" schwer zu unterscheiden. Das Auftreten beider Reaktionen bei verschiedenen Typen der Krankheit sowie das histologische Bild gestatten aber die Differentialdiagnose: bei der "downgrading reaction" werden die lymphoiden Zellelemente vermindert, die histiozytären vermehrt gefunden (RIDLEY (375)). Diese beiden Reaktionen zeigen, daß der Typ der Erkrankung nicht von Anfang an bei den einzelnen Patienten determiniert ist, sondern daß eine gewisse Beweglichkeit innerhalb des Spektrums der Lepra besteht. Lediglich bei den beiden polaren Formen werden Übergänge in andere Krankheitstypen fast nie beobachtet.

10. DIE ERBLICHE GRUNDLAGE DES IMMUNOLOGISCHEN DEFEKTES DER LEPRA

Zahlreiche Forscher halten es für möglich, daß das sehr breite Spektrum der Lepra, insbesondere aber der immunologische Defekt der lepromatösen Form, durch eine erbliche Komponente begründet werden muß. Nach BEIGUELMAN (50) sprechen drei Gründe für eine erbliche Grundlage der Disposition zur Lepra:

1. der niedrige Manifestationsindex der Exponierten,
2. das gehäufte Vorkommen bei Verwandten,
3. polare Formen können nicht ineinander übergehen.

Auf die Thesen ROTBERGs, der annahm, daß ein kleiner Teil der Bevölkerung wegen eines ererbten Mangels des "Faktors N" nicht leprominpositiv werden könne und daher besonders für

die lepromatöse Form der Lepra disponiert sei, wurde bereits im Abschnitt über die BCG-Impfung hingewiesen. Seine Anschauungen haben besonders, jedoch nicht ausschließlich, bei südamerikanischen Forschern Anklang gefunden. Auch NEWELL (318), der eine gleichbleibende absolute Zahl lepromatöser Kranker auch dann beobachtete, wenn die Lepra insgesamt abnahm, vermutete einen genetisch fixierten Defekt der lepromatösen Kranken. Insbesondere epidemiologische Untersuchungen lieferten vielfach den Verdacht eines erblichen Defektes, den seit einigen Jahren Humangenetiker zu bestätigen versuchen.

10.1 Epidemiologische Hinweise auf eine erbliche Komponente

JAMISON und VOLLUM (208) bemerkten eine deutliche familiäre Häufung der Lepra in Nigeria. Sie impften dort die tuberkulinnegativen Kinder von Leprakranken und Gesunden mit einem aus M.microti gewonnenen Impfstoff ("vole bacilus vaccine") und beobachteten den Ausfall der Tuberkulinreaktion sechs Monate später: 17,7 % der Kinder aus leprakranken Familien und 89,3 % der Kinder aus gesunden Familien wurden durch die Impfung tuberkulinpositiv. Das geringe Ansprechen der Impfung könnte nach ihrer Meinung auf eine mögliche genetisch determinierte Unfähigkeit dieser Personen hinweisen, eine Immunabwehr gegen Mykobakterien aufzubauen. In Chingleput, Madras (Indien), befällt die Lepra die Menschen unabhängig von allen erkennbaren epidemiologischen Faktoren (ALI (8)). Die hygienischen Bedingungen, die Ernährung, die soziale Schicht, das Alter und die Grösse der Familie sind auf die Verbreitung und die Form der Lepra ohne Einfluß. ALI nahm daher an, daß diese epidemiologischen Besonderheiten nur durch einen erblichen Defekt zu erklären seien. WEISE (486) dagegen warnt, nur aufgrund einiger schwer zu erklärender epidemiologischer Phänomene die Rolle der Erblichkeit zu überschätzen. Eine familiäre

Häufung sei nicht als Beweis einer erblichen Grundlage anzusehen, da der enge familiäre Kontakt auch zu einer sehr viel stärkeren Exposition führe (SPICKETT (445)). Auch BROWN (68) nimmt eine erbliche Empfänglichkeit für Lepra an, hält es aber für möglich, daß sich diese nicht in jeder Generation bemerkbar mache. Leprakranke, in deren Familien keine früheren Fälle von Lepra bekannt sind, erkranken in Mexiko fast immer an einer gutartigen, tuberkuloiden Form und sind leprominpositiv. Die lepromatösen Fälle stammen dagegen fast ausnahmslos aus Familien, in denen auch schon früher Lepra vorgekommen ist (SAUL und DIAZ (412)). Die familiäre Häufung der Lepra in Sao Paulo war in den Studien von BEIGUELMAN und QUAGLIATO (52) so auffallend, daß die Verfasser eine erbliche Grundlage der Lepra vermuteten. Der genetische Defekt liegt nach ihrer Anschauung in der Unfähigkeit der Makrophagen, das Mycobacterium leprae zu zerstören (BEIGUELMAN (49)) und wird mit unterschiedlicher Penetranz dominant vererbt. Auch SPICKETT (445) sowie PRASAD und ALI (346) halten einen inkompletten dominanten Erbgang für am wahrscheinlichsten. NELSON et al. (316) nahmen starke rassische Verschiedenheiten in der Empfänglichkeit für Lepra an, da sie bei ihren Lymphozytentransformationsversuchen zwischen den untersuchten Rassen (Malaien, Inder, Chinesen) merkliche Unterschiede fanden.

10.2 Humangenetische Untersuchungen

Der Anteil der Phenylthioharnstoff-Schmecker ist bei den Leprakranken etwas geringer als bei der gesunden Bevölkerung (BEIGUELMAN (50)). Über den Zusammenhang zwischen der Verteilung der Blutgruppen und der der Lepra bestehen sehr widersprüchliche Berichte. GHOSH und MUKERJEE (168) sowie HSUEN et al. (203) fanden bei den Leprakranken die Gruppe O häufiger und die Gruppe B weniger häufig als bei den Gesun-

den. LECHAT et al. (245) berichteten das Gegenteil: die Gruppe B sei bei den Leprösen über-, die Gruppe O unterrepräsentiert. Über gehäuftes Auftreten der Gruppe A berichteten LANGUILLON et al. (242), BEIGUELMAN (48), SEGHAL et al. (423) sowie VOGEL et al. (468). Die schweren Verläufe der Krankheit findet man nach BEIGUELMAN (48) sowie VOGEL et al. (468) besonders bei Personen der Blutgruppe A. Keinerlei Zusammenhang zwischen der Verteilung der ABO-Blutgruppen und, falls untersucht, des Rhesus-Systems, konnten die folgenden Autoren feststellen: VERMA und DONGRE (467), YANKAH (498), SAHA et al. (406), POVEY und HORTON (345), SALZANO (409), SALZANO et al. (411) sowie FAYE et al. (146). Es ist daher nicht gerechtfertigt, die Verteilung der Blutgruppen als Hinweis auf die Erblichkeit des immunologischen Defektes der Lepra heranzuziehen. Über signifikant erhöhte Coeruloplasmin- und Beta-2-Glycoprotein-Spiegel berichteten WALTER et al. (477). BANAIT und JUNNARKAR (27) beschrieben einen Mangel an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PD) bei Leprakranken. Dagegen konnten SAHA et al. (406) sowie BEIGUELMAN et al. (51) keinen Zusammenhang zwischen einem G-6-PD-Mangel und der Lepra finden. Die bedeutendsten Bestätigungen des durch epidemiologische Untersuchungen genährten Verdachtes auf einen erblichen Defekt der Leprakranken wurden nach der Entdeckung des Australia-Antigens gefunden. Das Australia-Antigen ist in den meisten tropischen Ländern sehr viel häufiger (3 bis 15 %) als in den USA (BLUMBERG und MELARTIN (57)). Bei lepromatösen Kranken findet man diese Partikel sehr viel häufiger als bei tuberkuloiden und Gesunden, zwischen denen kein Unterschied besteht (BLUMBERG et al. (59), BLUMBERG und MELARTIN (56)). BLUMBERG und MELARTIN (57) vermuten, daß das Australia-Antigen durch das Gen Au^1 autosomal rezessiv vererbt wird und eine erhöhte Anfälligkeit für einige chronische Infektionskrankheiten, u.a. auch für Lepra, mit sich bringt. Somit würde sich die Disposition zur lepromatösen Lepra autosomal rezessiv ver-

erben (BLUMBERG et al. (58)). Dieser These steht allerdings entgegen, daß die Lepra auch in solchen Bevölkerungen vorkommt, in denen das Australia-Antigen normalerweise nicht beobachtet wird. SALZANO und BLUMBERG (410) nehmen daher an, daß das gehäufte gleichzeitige Auftreten von Australia-Antigen und lepromatöser Lepra nur in den Bevölkerungen von Bedeutung ist, in denen das Australia-Antigen auch normalerweise vorkommt, anderenfalls richtet sich die Verteilung der Lepra nach anderen Kriterien.

Auch diese humangenetischen Untersuchungen konnten bis heute noch keinen sicheren Beweis einer erblichen Grundlage der Disposition zur Lepra erbringen. Einen gewissen Einfluß hereditärer Faktoren, zumindest beim Auftreten der lepromatösen Form, halten jedoch auch zahlreiche Forscher, die sich nicht speziell mit humangenetischen Problemen beschäftigen, für wahrscheinlich.

11. DISKUSSION

Die Lepra gehört zu den Infektionskrankheiten, deren Verlauf durch die immunologische Reaktionsweise des Wirtes bestimmt wird. Ihr Verlauf kann sich zwischen zwei polaren Extremformen bewegen. Er ist in erster Linie durch die Art des Gewebes, auf das Eindringen der Erreger zu reagieren, bestimmt. Bei der einen polaren Form wird durch die Leprabakterien, bzw. deren Antigene, keine spezifische allergische Reaktion des Gewebes ausgelöst, sie wird als lepromatös bezeichnet. Bei der anderen polaren Form kommt es statt dessen zur Bildung eines Granuloms, das histologisch dem einer allergischen Reaktion vom Spättyp entspricht. Der genaue immunologische Mechanismus dieser Leprominreaktion ist jedoch bis heute ungeklärt, da es sowohl Untersuchungen gibt, die für, als solche, die gegen ihre allergi-

sche Natur sprechen. Das Auslösen von Hautknötchen durch intradermale Injektion verschiedenartiger Substanzen spricht dafür, daß es sich hierbei um eine Form der Fremdkörperreaktion, die Wirksamkeit der löslichen Proteine der Leprabakterien sprechen dafür, daß es sich um ein allergisches Phänomen handeln muß. Da in den üblichen Lepromineinbereitungen sowohl Bakterien- als auch Gewebsbestandteile enthalten sind, ist nicht auszuschließen, daß beide Komponenten von Bedeutung sind. Die Anergie der lepromatösen Patienten gegenüber dem Lepromin ist kein isoliertes Phänomen; man findet sie bei der Reaktionsweise der Lymphozyten in vitro wieder. Auch hierbei ist ganz besonders M.leprae nicht in der Lage, die Veränderungen auszulösen, von denen man annimmt, daß sie den allergischen Reaktionen vom Spättyp entsprechen.

Über die Spezifität der immunologischen Veränderungen bei der Lepra herrscht keine völlige Einigkeit. Mit zahlreichen anderen Mykobakterien als M.leprae können bei lepromin-negativen Leprakranken Hautreaktionen ausgelöst werden, diese fallen aber häufig schwächer aus als bei tuberkuloiden Kranken und Gesunden. Viele Forscher berichten über schwächere Tuberkulinreaktionen bei lepromatösen Kranken als bei tuberkuloiden. Bei Versuchen, Leprakranke gegen verschiedene Substanzen zu sensibilisieren, wurden bei den lepromatösen Kranken, aber in geringerem Ausmaß auch bei den tuberkuloiden, abgeschwächte oder fehlende Überempfindlichkeitsreaktionen gefunden. Dies weist ebenso wie das verlangsamte Abstoßen von Hauttransplantaten auf eine allgemeine Abschwächung der zellulären Immunmechanismen hin. Diese Abschwächung wäre dann bei den lepromatösen Kranken lediglich stärker ausgeprägt als bei den tuberkuloiden, ohne daß ein qualitativer Unterschied in den Reaktionsweisen beider Krankheitstypen bestünde. Bei den Untersuchungen in vitro läßt sich bei den Lymphozytentransformationsversuchen ein eher spezifischer Defekt der Lym-

phozyten der lepromatösen Kranken, von M.leprae zur Transformation angeregt zu werden, feststellen. Viele Forscher konnten keine unterschiedlichen Reaktionsweisen der Zellen Gesunder und Kranker entdecken, wenn sie mit unspezifischen Substanzen wie Phythämagglutinin (PHA) stimulierten. Andere dagegen berichten über graduelle Unterschiede zwischen den verschiedenen Typen der Lepra nach Stimulierung mit unspezifischen (Phythämagglutinin (PHA), Streptolysin O (SLO)) und spezifischen (Tuberkulin, Lepromin, andere Mykobakterien) Antigenen. Bis heute besteht eine große Unsicherheit bei der Interpretation dieser Ergebnisse, die durch die Entdeckung der rassischen Verschiedenheiten bei den Lymphozytentransformationen noch verstärkt wurde (NELSON et al. (316)). Wahrscheinlich ist die zelluläre Immunantwort sowohl der tuberkuloiden als auch der lepromatösen Kranken abgeschwächt. Gegenüber dem Leprabakterium besteht seitens der lepromatösen Patienten allerdings keine einfache Abschwächung sondern eine völlige Reaktionslosigkeit (beim polaren Typ). Eine solche Anergie, wie sie bei lepromatösen Kranken gegenüber dem Antigen "Lepromin" besteht, läßt sich in vitro und in vivo mit keinem anderen Antigen bei keinem anderen Krankheitstyp beobachten. Da sich das Antigen, gegen das diese Anergie besteht, bei den lepromatösen Kranken in solch riesigen Mengen im befallenen Organismus befindet, wie sie sonst bei anderen Infektionskrankheiten kaum beobachtet werden, liegt es nahe, dieses Phänomen der Reaktionslosigkeit als eine Form der immunologischen Toleranz oder Immunparalyse zu betrachten.

Bei der Ausführung der zellulären Immunantwort sind die Makrophagen von außerordentlicher Bedeutung. Es wird vielfach angenommen, daß die Makrophagen aller Leprakranken fähig sind, M.leprae zu phagozytieren, daß aber nach der Phagozytose nur die der tuberkuloiden Kranken die Erreger auch verdauen können (BEIGUELMAN (50)). Andere Forscher dagegen berichten über keinerlei Unterschiede der Makropha-

genaktivität der verschiedenen Leprakranken gegenüber M.leprae, sofern diese in Gegenwart sensibilisierter Lymphozyten tuberkuloider Kranker kultiviert werden (DRUITZ und CLINE (137), GODAL und REES (171)). Es wird daher mehr und mehr angenommen, daß die Funktion der Makrophagen auch bei der lepromatösen Lepra normal ist, daß aber ein Defekt in der Steuerung ihrer Aktivität durch die Lymphozyten vorliegt. Diese Steuerung wird wahrscheinlich durch einen hitzebeständigen, nicht dialysierbaren Faktor vermittelt, der von den sensibilisierten Lymphozyten tuberkuloider Kranker in Gegenwart des Antigens freigesetzt wird und der die Makrophagen in irgendeiner Weise in ihrem Verhalten gegenüber M.leprae beeinflußt. Welcher Art dieser Faktor ist, bedarf noch weiterer Klärung. Möglicherweise handelt es sich hierbei um den Makrophagen-"migration inhibiting factor" (M.I.F.) (KATZ et al. (218)), andere Forscher halten aber ein Lymphotoxin (HAN et al. (191)) oder Lymphokinin (GODAL et al. (172)) für wahrscheinlicher. Andere können auch nicht ausschließen, daß ein direkter Kontakt diese Beeinflussung bewirke (GODAL et al. (172)). Die Mehrzahl der Forscher nimmt allerdings eine lösliche Substanz an. Einen hemmenden Faktor im Serum der lepromatösen Kranken forderten u. a. BULLOCK und FASAL (84), die feststellten, daß das Serum der lepromatösen Kranken, in geringerem Ausmaß auch das der tuberkuloiden, die Transformation der Lymphozyten in vitro teilweise unterdrückte. Versuche, einen möglicherweise erblich determinierten Enzymdefekt der Makrophagen lepromatöser Kranker nachzuweisen, haben bis heute noch keine konkreten Ergebnisse erbracht. Das Verhalten der Makrophagen in vitro entspricht nach BARBIERI und CORREA (29) dem Ausfall der Leprominreaktion, da beide Phänomene auf makroskopischer bzw. mikroskopischer Ebene die Fähigkeit der Makrophagen anzeigen, M.leprae zu zerstören. Einen Beweis für die überragende Rolle der zellulären Immunmechanismen bei der Lepra liefern auch die Tier-

experimente, in denen die Immunantwort unterdrückt wird sowie das charakteristische histologische Spektrum der Lymphknoten der Kranken. Die Infektionen der Mäusepfoten, die ohne immunsuppressive Behandlung entweder selbstbeschränkende Prozesse blieben oder sich zu einer der menschlichen "borderline"-Lepra entsprechenden Form entwickelten, wurden durch radikale Unterdrückung der Immunantwort mit Thymektomie, letaler Bestrahlung sowie Behandlung mit Antilymphozytenglobulin in generalisierte Infektionen, wie sie beim Menschen nur bei der lepromatösen Form beobachtet werden, verwandelt. Diese Tierversuche dienen heute hauptsächlich der Erprobung neuer Arzneimittel und Impfstoffe. Die Histologie der Lymphknoten der Leprakranken zeigt zwischen beiden Krankheitspolen charakteristische Veränderungen. Beim tuberkuloiden Pol dominieren ganz die Lymphozyten, beim lepromatösen Pol dagegen sind diese Zellen überhaupt nicht mehr zu finden. Statt dessen herrschen histiozytäre Elemente vor, die zum lepromatösen Pol noch zusehends undifferenzierter werden und am lepromatösen Pol als plumpe, helle, große und mit Bakterien überladenen Virchowsche Schaumzellen erscheinen. Diese Zellen sind der histologische Hinweis auf die Anergie des Gewebes. Auffallend ist aber auch die Hyperplasie der Keimzentren der Kranken vom lepromatösen Typ. Dies ist der histologische Hinweis auf eine gesteigerte humorale Immunantwort gerade der Kranken, deren zelluläre Immunität am stärksten unterdrückt ist. Einigkeit herrscht zumeist bei den verschiedenen Forschern über das Bestehen einer Hypalbuminämie und Hypergammaglobulinämie bei den lepromatösen Kranken. Ob diese Veränderungen auch bei den tuberkuloiden Fällen bestehen, ist zur Zeit ebensowenig geklärt wie die Frage, welche Immunglobuline bei den lepromatösen Kranken vermehrt sind. Die Antikörperbildung gegen die Antigene der Leprabakterien ist bei den lepromatösen Kranken sicher stärker als bei den tuberkuloiden ausgeprägt. Auch gegen

andere Mykobakterien als M.leprae bilden die lepromatösen Kranken im verstärkten Maße Antikörper, was einerseits auf deren überschießende Antikörperproduktion, andererseits aber auch auf die enge immunologische Verwandtschaft der Mykobakterien untereinander hinweist. Nach den Untersuchungen von NAVALKAR et al. (312, 313, 314) und NORLIN et al. (320) unterscheidet sich die Antikörperproduktion der verschiedenen Formen der Lepra jedoch nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ, da sie mit den Seren der beiden polaren Typen jeweils verschiedene Präzipitationslinien im Agar-Doppeldiffusionstest reproduzieren konnten. Wahrscheinlich ist aber auch die Antikörperbildung gegen andere Substanzen, wie z.B. Typhus-Impfstoff, Blutgruppensubstanzen und Candida albicans gesteigert, wenn auch nicht alle Forscher dem zustimmen. Außerdem findet man eine Reihe von Antikörpern, die sonst nur bei den Autoimmunkrankheiten beobachtet werden: Rheumafaktoren, Thyreoglobulin-Antikörper, Antinukleäre Faktoren, Anti-Gamma-Globuline und Kryoglobuline. Besonders BONOMO et al. (60 bis 66) nehmen an, daß bei der Lepra die Antikörperproduktion in solchem Maße gesteigert ist, daß auch kleinste Mengen körpereigener Substanzen, die beim Gesunden kaum antigene Wirksamkeit besitzen, die Bildung von Autoantikörpern stimulieren. Sie hoffen, daß die lepromatöse Lepra wegen ihrer Ähnlichkeit mit Autoimmunkrankheiten als Modell zur Erforschung der Ätiologie anderer Immunkrankheiten benutzt werden kann. Wahrscheinlich sind einige noch nicht identifizierte Proteine oder aber auch der erhöhte Lipidspiegel der Leprakranken für die Auslösung gewisser serologischer Phänomene, wie z.B. dem positiven Ausfall der Syphilis-Seroreaktionen verantwortlich. Die gesteigerte humorale Immunantwort der lepromatösen Kranken zeigt, daß sich die Ähnlichkeit mit der immunologischen Toleranz auf die zelluläre Immunität beschränkt. Es ist daher eher gerechtfertigt, von einer "split tolerance" oder Immundeviation zu sprechen.

Der Fortschritt der immunologischen Erkenntnisse über die Lepra hat leider bis heute noch keine sichere Waffe für den Kampf gegen diese Krankheit liefern können. Den Versuchen, die BCG-Impfung auch gegen die Lepra nutzbringend anzuwenden, liegt die Beobachtung, daß diese Impfung eine Wirkung auf den Ausfall der Leprominreaktion hat und die Annahme, daß die positive Leprominreaktion einen Schutz gegen die Lepra anzeigt, zugrunde. Diese letzte Behauptung ist zwar begründet, aber niemals eindeutig bewiesen worden. Die Versuche mit der BCG-Impfung haben bis heute sehr schwer zu interpretierende, weil völlig widersprüchliche Resultate erbracht, die sicher nur zu einem Teil mit den unterschiedlichen epidemiologischen Ausgangsbedingungen erklärt werden können: Anteil der Lepromatösen, Alter der Geimpften, Verbreitung der Tuberkulose, hygienische Bedingungen, Ernährungssituation usw.. Da die durchgeführten Versuche aber noch im Gange sind und wegen des äußerst langsamen Verlaufs der Lepra mit raschen Resultaten auch nicht zu rechnen ist, kann eine sichere Aussage über die Wirksamkeit dieser Impfung heute noch nicht getroffen werden. Ein anderer Impfstoff steht bis heute noch nicht zur Verfügung, doch beschäftigen sich einzelne Forscher mit der Entwicklung eines solchen Impfstoffes. Der Mißerfolg zumindest einer der drei großen BCG-Kampagnen hat den alten Gedanken wiederbelebt, daß der lepromatösen Lepra möglicherweise ein erblicher immunologischer Defekt zugrunde liege, der auch durch eine Impfung niemals ausgeglichen werden kann. Demnach könnte die Impfung nur denjenigen Personen helfen, die diese Hilfe am wenigsten benötigen, da sie früher oder später eine Immunabwehr gegen Lepra aufbauen werden. Auch die oft sehr unterschiedlichen Ergebnisse der Versuche mit Lymphozyten und Makrophagen in vitro, bei denen zumindest starke rassische Differenzen beobachtet werden konnten, haben den Gedanken an eine gewisse Rolle erblicher Faktoren gestärkt: nach diesen Ver-

suchen müßte es sich um einen Defekt handeln, der wahrscheinlich in den Lymphozyten lokalisiert ist. Die erst seit einigen Jahren intensiv betriebene humangenetische Forschung hat aber einen sicheren Beweis der Erblichkeit des immunologischen Defektes der Lepra noch nicht liefern können. Besonders auffallend ist bis heute die Assoziation zwischen dem Auftreten des Australia-Antigens und der lepromatösen Lepra in den Populationen, in denen das Australia-Antigen normalerweise verbreitet ist. Aber auch diese Beobachtungen haben bis heute erst einige Hinweise erbracht.

Die neuere immunologische Forschung hat die Lepra aus ihrer alten Isolierung von den übrigen medizinischen Fachgebieten gelöst. Es hat sich insgesamt gezeigt, daß die immunologischen Mechanismen der Lepra ebenso komplex, wie ihre klinischen Erscheinungen vielfältig sind. Gegenwärtig erscheint es nicht möglich, sie auf einen einzigen immunologischen Mechanismus zurückzuführen.

12. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Übersichtsarbeit werden die mit verschiedenen Methoden gewonnenen Ergebnisse immunologischer Untersuchungen über die Lepra referiert und verglichen. Von den beiden polaren Formen der Krankheit zeichnet sich die lepromatöse durch eine Anergie gegenüber dem Erreger der Krankheit aus, was sich am Patienten durch den negativen Ausfall der Leprominreaktion und in vitro durch das Ausbleiben der immunologischen Antwort der Lymphozyten nach Stimulierung mit M.leprae zeigen läßt. In unterschiedlichem Ausmaß ist auch die zelluläre Immunabwehr gegen andere Antigene bei beiden Krankheitsformen abgeschwächt. Die Be-

deutung der zellulären Immunmechanismen wird auch durch den schweren Verlauf der Infektion bei Versuchstieren nach Unterdrückung der Immunantwort demonstriert. Es wird angenommen, daß der immunologische Defekt der zellulären Immunität in einer gestörten Beziehung zwischen den Lymphozyten und Makrophagen der Kranken liegt: die Lymphozyten der lepromatösen Patienten, in geringerem Ausmaß wahrscheinlich auch die der tuberkuloiden, produzieren in Gegenwart der Leprabakterien keinen, die Aktivität der Makrophagen steigernden Faktor. Die Natur dieses Faktors ist noch unbekannt. Bei den Patienten mit abgeschwächter zellulärer Immunantwort ist die humorale dagegen gleichzeitig gesteigert, was sich an der erhöhten Immunglobulinkonzentration und dem Auftreten von Autoantikörpern nachweisen läßt. Der immunologische Defekt der Lepra, insbesondere der der lepromatösen Form, entspricht demnach einer "split tolerance" oder Immundeviation. Eine sichere Impfung gegen die Lepra existiert bis heute nicht: der Wert der BCG-Impfung ist nach wie vor umstritten und ein anderer Impfstoff ist bis heute noch nicht entwickelt worden.

13. L I T E R A T U R

1) ANONYMUS:
Classification of leprosy at the Madrid Congress.
Internat. Journ. Leprosy, 21, 504 (1953)

2) ANONYMUS:
Transfer factor and leprosy (Editorial).
New Engl. Journ. Med., 278, 333 (1968)

3) ANONYMUS:
B.C.G. and the tuberculin test (Leading article).
Lancet, 1, 192-193 (1969)

4) ABE, M.:
Studies on the antigenic specifity of Mycobacterium leprae. 1. Demonstration of soluble antigens in leprosy nodules by immunodiffusion.
Internat. Journ. Leprosy, 38, 113 (1970)

5) ABE, M., S.CHINONE, T.HIRAKO:
Rheumatoid-factor-like substance and antistreptolysin O antibody in leprosy serum. Significance in erythema nodosum leprosum.
Internat. Journ. Leprosy, 35, 336 (1967)

6) ABE, M., T.HIRAKO:
C-reactive proteins in leprosy. I. The parallelism between the c-reactive protein and erythema nodosum leprosum.
Lepro, 30, 186 (1961)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 59, 1069 (1962)

7) ABRUZZO, J.L., C.L.CHRISTIAN:
The induction of a rheumatoid factor-like substance in rabbits.
Journ. Exp. Med., 114, 791 (1961)

8) ALI, P.M.:
Genetic influence in leprosy.
Indian Journ. Publ. Hlth., 10, 145 (1966)
Ref. in: Excerpta Medica (Section XIII), 22, (1968), Nr. 321

9) ALMEIDA, J.O. de:
Serological behaviour of lepromatous sera in relation to complement fixation tests for syphilis, Chagas' disease and brucellosis.
Rev. Brasil. Leprologia, 32, 15 (1964),
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 63, 549 (1964)

10) ALMEIDA, J.O. de:
Serology in leprosy.
Bull. World Health Org., 42, 673 (1970)

11) ALMEIDA, J.O. de, H.BRANDAO, E.G.de LIMA, A.LIPPELT
Enhanced serologic response of lepromatous patients to antithyphoid vaccination.
Internat. Joun. Leprosy, 32, 292 (1964)

12) ALMEIDA, N.D. de, C. SILVA:
Pesquisas da antitireoglobulina em sôros le leprosos.
Bol. Serv. Nac. Lepra (Rio de Janeiro), 22, 25 (1963), Ref. in: Trop. Dis. Bull., 62, (1965)

13) ALONSO, A.M.:
Lepromin reaction in the light of new concepts of immunity and resistance. In: Simpósio sôbre lepromino-reação (1961).
Bol. Serv. Nac. Lepra (Rio de Janeiro), 21,242 (1962), Ref. in: Trop. Dis. Bull., 61, 499 (1964)

14) ARCURI, F., R.INZERILLO:
La disprotidemia nella lebbra. Studio electoforetico del siero nelle diverse forme cliniche di lebbra primo e dopo terapia con tiosemicarbazones.
Acta med. ital. mal. infett., 7, 29 (1952)

15) AREF, G.H., M.K. BADR EL DIU, A.I.HASSAN, I.I.ARABY:
Immunglobulins in kwashiokor.
Journ. Trop. Med. Hyg., 73, 186 (1970)

16) ARONSON, J.D., M. McGETTIGAN:
The tuberculin reaction in relation to the local reaction to BCG vaccine in initially vaccinated and previously vaccinated persons.
Journ. Immunol., 66, 715 (1951)

17) AVILA, J.L., J.CONVIT:
Studies on cellular immunity in leprosy.
1. Lysosomal enzymes.
Internat. Journ. Leprosy, 38, 359 (1970)

18) AZEVEDO, M.P., P.HOMEN de MELLO:
A comparative study of the complmentary activity of serum in the polar forms of leprosy and the leprosy reaction.
Internat. Journ. Leprosy, 34, 34 (1966)

19) AZULAY, R.D.:
A ação do BCG a reaçãolepromínica.
Hospital (Rio de Janeiro), 34, 853 (1948)
Zitiert nach BECHELLI (38)

20) AZULAY, R.D.:
Lepromino-reação em caletividades indenes de lepra.
Rev. Brasil. Leprologia, 30, 97 (1962)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 60, 949 (1963)

21) AZULAY, R.D., J.CONVIT:
The Mitsuda test in nonleprous persons in a non-endemic country.
Internat. Journ. Leprosy, 15, 264 (1947)

22) AZULAY, R.D., I.KAHN:
Comparative experimental study of sensitivity to tuberculin and lepromin in guinea-pigs previously inoculated with BCG by oral and intradermal routes.
Internat. Journ. Leprosy, 38, 373 (1970)

23) AZULAY, R.D., H.KAHN, A.SCORZELLI, R.MEYERHEIM:
BCG vaccination: comparative study of the lepromin response (Mitsuda-test) to the oral and intradermal routes of administration of the vaccine.
Internat. Journ. Leprosy, 39, 508 (1971)

24) AZULAY, R.D., J.THIERS PINTO, G.DEANE, A.RONA, E.AZULAY:
O teste da immunofluorescência para o diagnóstico da sifilis (FTA 200) realizado em sôros de doentes lepromatosos.
Hospital (Rio de Janeiro), 71, 79 (1967)
Ref. in: Excerpta medica (Section XIII), 22 (1968), Nr. 325

25) BADGER, L.F., D.W.PATRICK, G.L.FITE, D.WOLFE:
Leprosy: two strains of acid-fast bacilli isolated from a case of human leprosy. A comparison with other strains of acid-fast organisms with particular reference to Lleras bacillus.
Nat. Inst. Hlth. Bull., 173,1 (1940)
Zitiert nach REES (351)

26) BAIN, B., M.R.VAS, L.LOWENSTEIN:
The development of large immature mononuclear cells in mixed leucocyte cultures.
Blood, 23, 108 (1964)

27) BANAIT, P.P., R.V.JUNNARKAR:
Study of erythrocyte G-6-PD deficiency in leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 39, 168 (1971)

28) BANERJEE, G., A.N.ROY:
An electrophoretic study of leprosy serum and its possible relationship with haem-agglutination titre.
Leprosy Review, 36, 41 (1965)

29) BARBIERI, T.A., W.M.CORREA:
Human macrophage culture. The leprosy prognostic test (LPT)
Internat. Journ. Leprosy, 35, 377 (1967)

30) BARBIERI, T.A., W.M.CORREA:
Delayed lepromin reaction and BCG application in first grade school children in Sao Paulo, Brazil.
Internat. Journ. Leprosy, 39, 750 (1971)

31) BARGEHR, P.:
Spezifische Hautreaktionen bei Lepra.
Zschrft. Immunitätsforschung, 47, 529 (1926)

32) BARUA, D., S.GHOSH, R.BOSE:
Vole bacillus antigen as a substitute for refined lepromin.
Internat. Journ. Leprosy, 33, 23 (1965)

33) BASSET, A., R.PRADINAUD:
Etude comparée des réactions à la lépromine, au B.C.G.-test et à la marianie.
Bull. et Mém. Facul. mixte Méd. Pharm. de Dakar, 11, 210 (1963).
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 62, 536 (1965)

34) BASU, R.N., S.R.GANGULY:
A study of lepromin in healthy contacts.
Leprosy Review, 37, 49 (1966)

35) BEASLEY, W.B.R.:
Lepromin-like reactions to normal tissue antigens.
Transactions Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 54, 459 (1960)

36) BECHELLI, L.M.:
The influence of repeated lepromin testing on Mitsuda reaction in healthy people.
Internat. Journ. Leprosy, 27, 228 (1959)

37) BECHELLI, L.M.:
Estudio comparativo entre os testes da lepromina e da lepromina da tuberculina.
Bol. Serv. Nac. Lepra, 21 (special number), 170 (1962), zitiert nach BECHELLI (38)

38) BECHELLI, L.M.:
Prämunition der Lepra.
In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten (Ergänzungswerk), hrsg. von J.JADASSOHN. Vierter Band /Teil 1B, pp. 332-410, Berlin-Heidelberg-New York (1970): Springer

39) BECHELLI, L.M., G.GARBOJOSA, K.UEMURA, V.ENGLER, V.MARTINEZ DOMINGUEZ, L.PAREDES, T.SUNDARESAN, G.KOCH, M.MATEJKA:
BCG vaccination of children against leprosy.
Bull. World Hlth. Org., 42, 235 (1970)

40) BECHELLI, L.M., R.S.GUINTO:
Some recent laboratory findings on Mycobacterium leprae.
Bull. World Hlth.Org., 43, 559 (1970)

41) BECHELLI, L.M., H.KEIL, A.ROTBERG:
Resultados da lepromino-reação em paises não endêmicos de lepra (nota preliminar).
Rev. Brasil. Leprologia, 13, 21 (1945),
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 42, 900 (1945)

42) BECHELLI, L.M., V.MARTINEZ DOMINGUEZ:
The leprosy problem in the world.
Bull. World Hlth. Org., 34, 811 (1966)

43) BECHELLI, L.M., V.MARTINEZ DOMINGUEZ:
Further information on the leprosy problem in the world.
Bull. World Hlth. Org., 46, 523 (1972)

44) BECHELLI, L.M., R.dePAULA SOUZA, R.QUAGLIATO, N.T.FERRAZ:
Resumenes del VI Congresso Internacional de Leprologia, Madrid 1953, p.80,
zitiert nach BECHELLI et al. (39)

45) BECHELLI, L.M., R.QUAGLIATO:
Dados epidemiologicos inciais sôbre a possivel ação premunitória de BCG, via oral, em comunicantes de doentes de lepra.
Rev. Brasil. Leproligia, 24, 23 (1956)
zitiert nach BECHELLI et al. (39)

46) BECHELLI, L.M., R.QUAGLIATO, S.J.NASSIF:
Calmetização de holandres radicados há cêrca de 3 anos no Brasil e sem contecto con doentes de lepra.
Resumenes Congr. Int. Lepr.VI. Madrid (1953),p.76
zitiert nach BECHELLI (38)

47) BECHELLI, L.M., A.ROTBERG:
Compêndio de Leprologia.
Rio de Janeiro (1951): Ministéria da Educação e Saúde, Serv. Nacional de Lepra,
zitiert nach CARPENTER und MILLER (90)

48) BEIGUELMAN, B.:
ABO blood groups and epidemiology of leprosy.
Rev. Paul. Med., 65, 80 (1964),
zitiert nach SEGHAL et al. (423)

49) BEIGUELMAN, B.:
The genetics of resistance to leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 33, 808 (1965)

50) BEIGUELMAN, B.:
Leprosy and genetics.
Bull. World Hlth. Org., 37, 461 (1967)

51) BEIGUELMAN, B., W.PINTO, F.F.DALL'AGLIO, E.DA SILVA, J.A.VOZZA:
G-6-PD deficiency among lepers and healthy people in Brazil.
Acta genet. (Basel), 18, 159 (1968)

52) BEIGUELMAN, B., R.QUAGLIATO:
Nature and familial character of the lepromin reaction.
Internat. Journ. Leprosy, 33, 800 (1965)

53) BEIGUELMAN, B., R.QUAGLIATO, D.PIRES de CAMARGO:
Influence of repeated lepromin injections on the Mitsuda skin reaction.
Internat. Journ. Leprosy, 33, 795 (1965)

54) BERGOT, J., J.NICOLI, P.ZIEGLER, J.DERMARCHI:
Etude électrophoretique et immuno-électrophorétique de protéines sériques dans la lèpre.
Bull. Soc. Path. Exot., 55, 776 (1962)

55) BLANDEN, R.V.:
Modification of macrophage function.
Journ.reticuloendo. Soc., 5, 179 (1968),
zitiert nach TURK und WATERS (461)

56) BLUMBERG, B.S., L.MELARTIN:
Conjectures on inherited susceptibility to lepromatous leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 34, 60 (1966)

57) BLUMBERG, B.S., L.MELARTIN:
Australia Antigen and lepromatous leprosy.Studies in South-India and elsewhere.
Internat. Journ. Leprosy, 38, 60 (1970)

58) BLUMBERG, B.S., L.MELARTIN, L.GUINTO, M.LECHAT:
Lepromatous leprosy and Australia Antigen with comments on the genetics of leprosy.
Journ. Chron. Dis., 23, 507 (1970)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 68 (1971), Nr. 1445

59) BLUMBERG, B.S., L.MELARTIN, E.F.LECHAT, R.S.GUINTO:
Association between lepromatous leprosy and Australia Antigen.
Lancet, 2, 173 (1967)

60) BONOMO, L., F.DAMMACCO:
Characterization studies of thyroglobulin antibodies in leprosy. An immunological study of diethyl-aminoethylcellulose chromatographic fractions.
Immunology, 13, 565 (1967)

61) BONOMO, L., F.DAMMACCO:
Immune complex cryoglobulinaemia in lepromatous leprosy: a pathogenetic approach to some clinical features of leprosy.
Clin. Exp. Immunol., 9, 175 (1971)

62) BONOMO, L., F.DAMMACCO, V.GILLARDI:
Hypergammaglobulinemia, secondary macroglobulinemia and para-proteinemia in leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 37, 280 (1969)

63) BONOMO, L., F.DAMMACCO, L.PINTO, G.BARBIERI:
Thyreoglobulin antibodies in leprosy.
Lancet, 2, 807 (1963)

64) BONOMO, L., F.DAMMACCO, A.TURSI, G.BARBIERI:
Lupoid features in a case of leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 35, 65 (1967)

65) BONOMO, L., L.PINTO, A.TURSI:
Autoimmune reactions and macroglobulins in leprosy. Derm. Int., 6, 214 (1967),
Ref. in: Excerpta Medica (Section XIII), 23 (1969), Nr. 569

66) BONOMO, L., A.TURSI, G.TRIMIGLIOZZI, F.DAMMACCO:
L.E.cells and antinuclear factors in leprosy.
Brit. Med. Journ., 2, 689 (1965)

67) BOVORNKITTI, S., T.RAMASUTRA, N.CHANTARAKUL:
Skin reactivity to mycobacterial antigens in leprosy patients.
Journ. Med. Ass. Thailand, 53, 338 (1970),
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 68, 798 (1971)

68) BROWN, J.A.K.:
The incidence and epidemiology of leprosy in Uganda.
Transactions Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 49, 241 (1955)

69) BROWN, J.A.K., M.M.STONE:
A depot lepromin test for B.C.G. vaccination.
Lancet, 1, Vol. 276, 1260 (1959)

70) BROWN, J.A.K., M.M.STONE:
The multipuncture depot lepromin test:
I. techniques and advantages, II. application to the study of BCG-induced leprominreactivity.
Internat. Journ. Leprosy, 29, 1 (1961)

71) BROWN, J.A.K., M.M.STONE:
A trial of BCG vaccination in the prophylaxis of leprosy.
Leprosy Review, 34, 118 (1963)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 60, 1123 (1963)

72) BROWN, J.A.K., M.M.STONE:
B.C.G. vaccination of children against leprosy: first results of a trial in Uganda.
Brit. Med. Journ., 1, 7 (1966)

73) BROWN, J.A.K., M.M. STONE, I.SUTHERLAND:
B.C.G. vaccination of children against leprosy in Uganda: results at end of second follow-up.
Brit. Med. Journ., 1, 24 (1968)

74) BROWN, J.A.K., M.M.STONE, I.SUTHERLAND:
Trial of BCG vaccination against leprosy in Uganda.
Leprosy Review, 40, 3 (1969)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 66, 2420 (1969)

75) BROWNE, S.G.:
Erythema nodosum in leprosy.
Journ. Chron. Dis., 16, 23 (1963),
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 60, 641 (1963)

76) BROWNE, S.G.:
Tuberculosis and leprosy.
Tubercle, 45, 56 (1964),
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 61, 793 (1964)

77) BROWNE, S.G.:
A positive Kveim reaction in a case of leprosy.
Leprosy Review, 36, 119 (1965)

78) BROWNE, S.G.:
A varicelliform eruption appearing in the course of acute exacerbation of lepromatous leprosy.
Leprosy Review, 36, 35 (1965)

79) BROWNE, S.G.:
Lepra. Documenta Geigy, Acta clinica 11, Basel (1970)

80) BRUSCO, C.M., J.G.MASANTI:
Causes of death of leprosy patients. Influence of lepra reactions and renal disease.
Internat. Journ. Leprosy, 31, 14 (1963)

81) BUCK, A.A., H.F.HASENCLEVER:
Influence of leprosy on delayed-type skin reaction and serum agglutination titers to Candida albicans: comparative study of patients with lepromatous and tuberculoid leprosy and controls in Ethiopia.
American Journ. Hyg., 77, 305 (1963)

82) BULLOCK, W.E.:
Studies in immune mechanisms in leprosy.
I. Depression of delayed allergic responses to skin antigens.
New Engl. Journ. Med., 278, 298 (1968)

83) BULLOCK, W.E.:
Progress in leprosy.
New Engl. Journ. Med., 280, 896 (1969)

84) BULLOCK, W.E., P.FASAL:
Studies of immune mechanisms in leprosy.
III. The role of cellular and humoral factors in impairment of the in vitro immune responses.
Journ. Immunol., 106, 888 (1971)

85) BULLOCK, W.E., M.F.HO, M.J.CHEN:
Studies of immune mechanisms in leprosy.
II. Quantitative relationships of IgG, IgA, and IgM immunoglobulins.
Journ. Lab. Clin. Med., 75, 863 (1970)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 68 (1971), Nr. 568

86) BURRELL, R.G., M.S.RHEINS:
Antigenic analysis of lepromin by agar-diffusion.
Internat. Journ. Leprosy, 25, 223 (1957)

87) CALDERON MANES, S., M.SALAZAR MALLEN, S.ESTRADA-PARRA:
Nuevos datos en la relación con la composición antigénica de Mycobacterium leprae.
Revta. Invest. Salud. Públ., 27, 117 (1967)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 65 (1968), Nr. 269

88) CAMPOS, E.C. de:
Correlação e antagonismo lepratuberculose. Alguns aspectos estatisticos observados no Estado do Rio Grande do Sul.
Rev. Brasil. Leprologia, 27, 117 (1959),
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 57, 814 (1960)

89) CANALES, L., R.O.MIDDLEMAS, J.M.LOURO, M.A.SOUTH:
Immunological observations in chronic mucocutaneous candidiasis.
Lancet, 2, 567 (1969)

90) CARPENTER, C.M., J.N.MILLER:
The bacteriology of leprosy.
In: COCHRANE and DAVEY (106), pp. 13-25

91) CARTERON, B., P.FAURAN, E.COURMES:
Analyse immuno-électrophorétique de sérums de lépreux de la Guadeloupe (Note preliminaire).
Méd. Trop. (Marseille), 30, 347 (1970),
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 67 (1970), Nr. 2823

92) CASTRO, I., S.M.ALMEIDA, N.CASTRO:
Prova de miocontraçaosensival aos sôros de leprosos. In: Anais do VIII Congresso International de Leprologia, Rio de Janeiro (1963), Vol. 9, pp. 332-346, zitiert nach ALMEIDA (10)

93) CATHCART, E.S., R.C.WILLIAMS, H.ROSS, E.CALKINS:
The relationship of the latex fixation test to the clinical and serological manifestations of leprosy.
American Journ. Med., 31, 758 (1961)

94) CHATTERJEE, K.R.:
Experimental transmission of human leprosy to laboratory-bred selected hybrid black mice and Syrian hamsters.
Bull. Calcutta School Trop. Med., 6, 83 (1958),
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 55, 1239 (1958)

95) CHATTERJEE, K.R., P.SOUCOU, M.SAINTE-ROSE:
Prophylactic value of BCG vaccination against leprosy; a preliminary report.
Bull. Calcutta School Trop. Med., 6, 164 (1958),
zitiert nach BECHELLI et al. (39)

96) CHAUSSINAND, R.,:
A propos des essais de culture du bacille de la lèpre.
Ann. Inst. Pasteur, 73, 433 (1947)

97) CHAUSSINAND, R.:
Para-allergies batériennes dans la tuberculose.
Ann. Inst. Pasteur, 73, 814 (1947)

98) CHAUSSINAND, R.:
Tuberculose et lèpre, maladies antagonique.
Eviction de la lèpre par la tuberculose.
Internat. Journ. Leprosy, 16, 431 (1948)

99) CHAUSSINAND, R.:
Prémunition relative antilépreuse par la vaccination au BCG.
Rev. Colon. Med. Chir., 21, 170 (1949),
zitiert nach REES (351)

100) CHAUSSINAND, R.:
La lèpre. 2.edition, Paris 1955 (Expansion scientifique française)

101) CHAUSSINAND, R.:
A propos de l'antagonisme entre tuberculose et lèpre.
Internat. Journ. Leprosy, 25, 365 (1957)

102) CHAUSSINAND, R.:
Quelques remarques concernant la théorie de l'antagonisme entre tuberculose et lèpre.
Acta tropica, 21, 82 (1964)

103) CHILGREN, R.A., H.J.MEUWISSEN, P.G.QUIE, R.A.GOOD, R.HONG:
The cellular immune defect in chronic muco-cutaneous candidiasis.
Lancet, 1, 1286 (1969)

104) CHILGREN, R.A., P.G.QUIE, H.J.MEUWISSEN, R.HONG:
Chronic mucocutaneous candidiasis deficiency of delayed hypersensitivity, and selected antibody defect.
Lancet, 2, 688 (1967)

105) COCHRANE, R.G.:
Complicating conditions due to leprosy.
In: COCHRANE und DAVEY (106), pp. 331-343

106) COCHRANE, R.G., T.F.DAVEY:
Leprosy in theory and practice, 2nd edition.
Bristol (1964): John Wright & Sons

107) COCHRANE, R.G., G.RAJAGOPALAN, I.SANTRA, M.P.RAJ:
A study of the lepromin reaction in children with special reference to contact.
Leprosy in India, 13, 5 (1941)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 38, 703 (1941)

108) COCHRANE, R.G., H.J.SMYLY:
Classification.
In: COCHRANE und DAVEY (106), pp. 299-309

109) COLLIER, W., E.GEHR:
A quantitative leprosy complement fixation test.
Docum. Med. geogr. trop. (Amsterdam), 9, 165 (1957

110) COLLIER, W.A., S.J.BUENO DE MESQUITA, E.VAN ZANTEN:
Quantitative cold complement fixation by blood sera of leprosy patients.
Trop. Geograph. Med. (Amsterdam), 10, 171 (1958)

111) CONVIT, J.:
Investigation of leprosy in German ethnic group of Colonia Tovar in Venezuela; clinical findings and variations in Mantoux and Mitsuda reactions observed during 5 years after BCG vaccination of Mitsuda-negative contacts.
Internat. Journ.Leprosy, 24, 38 (1956)

112) CONVIT, J., J.L.AVILA, M.GOIHMAN, M.E.PINARDI:
A test for the determination of competency in clearing bacilli in leprosy patients.
Bull. World Hlth. Org., 46, 821 (1972)

113) CONVIT, J., R.D.AZULAY, D.BERMUDEZ, P.SALGADO:
Lepromin test in tuberculous persons in non-endemic area.
Internat. Journ. Leprosy, 12, 60 (1944)

114) CONVIT, J., M.E.PINARDI, F.ARIAS ROJAS:
Some considerations regarding the immunology of leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 39, 556 (1971)

115) CONVIT, J., E.RASSI, F.CASTRO RODRIGUEZ, R.CONTRERAS:
Changes in the lepromin and tuberculin reactions of lepromin-negative leprosy patients after vaccination with BCG.
Internat. Journ. Leprosy, 20, 347 (1952)

116) COOKE, J.V.:
Complement fixation with acid-fast bacteria.
II. In leprosy.
Journ. Infect. Dis., 25, 474 (1919)

117) COTTENOT, F.:
Appréciation quantitative sur le bacille de la lèpre murine d'anticorps sériques décelables dans la lèpre humaine.
Comptes Rendus Soc. Biol. (Paris), 158, 1004 (1964)

118) COTTENOT, F., F.P.MERKLEN:
Immunofluorescence et détection d'anticorps sériques dans la lèpre.
Derm. Int. (Philadelphia), 7, 113 (1969)
Ref. in: Excerpta medica (Section XIII), 23 (1969), Nr. 3222

119) COUDERT, J., A.BASSET, J.ROUSSET, R.PRADINAUD, LU-HUYUH-THANH:
A propos de la valeur immunologique de la réaction de Mitsuda.
Bull. Soc. Path. Exot., 58,132 (1965)

120) CUMMINS, S.L., E.M.WILLIAMS:
Cutaneous sensitivity to acid-fast bacilli in suspension.
Brit. Med. Journ., 1, 702 (1934)

121) CURBAN, G.V.:
Contribuçao para o estudo da reaçao de Rubino.
Rev. Brasil. Leprologia, 30, 179 (1962)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 61, 158 (1964)

122) DAGUET, G.L., J.LANGUILLON:
Serological tests in 150 cases of leprosy.
Brit. Journ. Venerol. Dis., 31, 282 (1961)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 59, 676 (1962)

123) DAVEY, T.F., S.E.DREWETT:
Lepromin- like activity of normal skin tissue.
Leprosy Review, 29, 197 (1958)

124) DEL REY CALERO, J., F.CALBO TORRECILLAS:
Estudio enla lepra de la hipersensibilidad de base cellular mediante el "test" de la inhibición linfocitaria (M.I.T.).
Revta. Sanid. Hig. Públ., 44, 1319 (1970),
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 68 (1971), Nr. 2529

125) DHARMENDRA:
Studies of the lepromin test.
(3) Preparation and standardisation of lepromin.
Leprosy in India, 13, 77 (1941),
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 39, 227 (1942)

126) DHARMENDRA:
Studies of the lepromin test. (5) The active principle of lepromin is a protein antigen of the bacillus.
Leprosy in India, 13, 89 (1941),
Ref. in: Internat. Journ. Leprosy, 10, 165 (1942)

127) DHARMENDRA:
The immunological skin test in leprosy. Part I. The isolation of a protein antigen of M.leprae.
Indian Journ. Med. Research, 30, 1 (1942),
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 39, 855 (1942)

128) DHARMENDRA:
Studies of the lepromintest (9). A bacillary antigen standardized by weight.
Leprosy in India, 14, 122 (1942),
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 40, 548 (1943)

129) DHARMENDRA:
The lepromin reaction. BELRA Medical series No.1 London 1948, zitiert nach REES (351)

130) DHARMENDRA, K.R.CHATTERJEE:
Prognostic value of the lepromin test in contacts of leprosy cases.
Leprosy in India, 27, 149 (1955), zitiert nach REES (351)

131) DHARMENDRA, N. MUKERJEE:
Lepromin reaction in subsided lepromatous cases.
Leprosy in India, 19,5 (1947),
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 46, 368 (1949)

132) DHARMENDRA, N. MUKERJEE:
Lepromin test in cases of lepromatous leprosy treated with sulphones.
Leprosy in India, 22, 128 (1950)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 48, 165 (1951)

133) DIERKS, R.E., C.C.SHEPARD:
Effect of phytohemagglutinin and various mycobacterial antigens on lymphocyte cultures from leprosy patients.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 127, 391 (1968)

134) DOULL, J.A., R.S.GUINTO, M.C.MABALAY:
Effect of BCG-vaccination, lepromin testing and natural causes in inducing reactivity to lepromin and to tuberculin.
Internat. Journ. Leprosy, 25, 13 (1957)

135) DOULL, J.A., R.S.GUINTO, M.C.MABALAY:
The origin of natural reactivity to lepromin. The association between the Mitsuda reaction and reactions to graded doses to tuberculin.
Internat. Journ. Leprosy, 27, 31 (1959)

136) DRAPER, P., R.J.W.REES, M.F.R.WATERS:
Comparison in man of lepromins prepared from leprosy infections in man and mice.
Clin. Exp. Immunol., 3, 809 (1968)

137) DRUITZ, D.J., M.J.CLINE:
Polymorphnuclear leukocyte and macrophage function in leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 38, 352 (1970)

138) DUMONDE, D.D., R.A.WOLSTENCROFT, G.S.PANAYI, M.MATTHEW, J.MORLEY, W.T.HOWSON:
"Lymphokines": Non-antibody mediators of cellular immunity generated by lymphocyte activation. Nature, 224, 38 (1969)

139) EL-GHOLMY, A., O.HELMY, S.HASHISH, R.H.ALY, Y.EL-GAMAL:
A study of immunglobulins in kwashiokor.
Journ. Trop. Med. Hyg. 73, 192 (1970)

140) ESCUDIE, A., E.COURMES:
Observations sur l'allergie tuberlinique et lépromínique des enfants cliniquement sains vivant au contact de lépreux en Guadeloupe.
Bull. Soc. Path. Exot., 59, 289 (1966)

141) ESTRADA-PARRA, S.:
Immunochemical identification of a defined antigen of Mycobacterium leprae.
Infection Immunity, 5, 258 (1972)

142) ESTRADA-PARRA, S., S.CALDERON-MANES, M.SALAZAR-MALLEN, M.E.AMEZCUA:
Isolation of a group-specific polysaccharide from tissues infected with Mycobacterium leprae.
Internat. Journ. Leprosy, 34, 294 (1966)

143) ESTRADA-PARRA, S., M.SALAZAR MALLEN:
Estudios immunológicos en la lepra humana.
Salud Pública México, 7, 437 (1965)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 63, 441 (1966)

144) ESTRADA-PARRA, S., A.ZAMORA, L.F.BOJALIL:
Immunochemistry of the group-specific polysaccharide of Nocardia brasiliensis.
Journ. Bacteriol., 90, 571 (1965)

145) FARIA, J.L. de,:
Contribuçao ao conhecimento da natureza da reaçao de Mitsuda.
Dept. Imprensa Nacional, Rio de Janeiro, 1953,
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 50, 1053 (1953)

146) FAYE, I., H.RUSCHER, M.P.TSALA, G.BLOC:
Lèpre et groupe sanguine à Dakar.
Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Lang. Fr., 16, 551 (1971
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 69 (1972), Nr. 1682

147) FERNANDEZ, J.M.M.:
Estudio comparativo de la reacción de Mitsuda con las reacciónes tuberculinicas.
Rev. Argent. Dermatosif., 23, 425 (1939)
zitiert nach BECHELLI et al. (39)

148) FERNANDEZ, J.M.M.:
The early reaction induced by lepromin.
Internat. Journ. Leprosy, 8, 1 (1940)

149) FERNANDEZ, J.M.M.:
Sensitization to lepromin in presumably non-leprous individuals.
Internat. Journ. Leprosy, 11, 15 (1943)

150) FERNANDEZ, J.M.M.:
Relaciones immuno-alergicas entre tuberculosis y lepra.
Proc. 3rd Argentine Congress of Tuberculosis, Rosaria 3,1 (1951), zitiert nach REES (351)

151) FERNANDEZ, J.M.M.:
Relaciones immuno-alergicas entre tuberculosis y lepra.
Acta dermo-sifiliogr. (Madrid), 43, 471 (1952), zitiert nach BECHELLI (38)

152) FERNANDEZ, J.M.M.:
Sensitization to tuberculin induced by lepromin.
Leprosy Review, 26, 163 (1955)

153) FERNANDEZ, J.M.M.:
Influence of the tuberculosis factor on the clinical and immunological evolution of child contacts with leprosy patients.
Internat. Journ. Leprosy, 23, 243 (1955)

154) FERNANDEZ, J.M.M., E.A.CARBONI, R.A.MERCAU, A.SERIAL:
Transformation of two borderline-lepromatous leprosy cases to tuberculoid, with healing.
Internat. Journ. Leprosy, 30, 254 (1962)

155) FIELDSTEEL, A.H., A.H.McINTOSH:
Effect of neonatal thymectomy and antithymocytic serum on susceptibility of rats to Mycobacterium leprae infection.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 138, 408 (1971)

156) FITE, G.L., C.K.WRINKLE, R.SANDUZ:
Inoculations of M.leprae in reptiles.
Internat. Journ. Leprosy, 32, 272 (1964)

157) FLOCH, H.:
Enhancement of positivity of Mitsuda reaction obtained with diluted antigen.
Internat. Journ. Leprosy, 23, 295 (1955)

158) FLOCH, H.:
Utilisation de lépromines diluée. II. Renforcement de la positivité des réactions de Mitsuda par addition à l'antigène d'extrait phénique de peau normale.
Arch. Inst. Pasteut Guyane Terr. Inini, No. 365 (1955), zitiert nach HART und REES (199)

159) GARBUTT, E.W.:
Studies on M.lepraemurium and M.leprae in tissue culture.
Internat. Journ. Leprosy, 33, 578 (1965)

160) GARROD, J., H.W.WADE:
Results of repeated injections of lepromin in tuberculoid cases.
Internat. Journ. Leprosy, 29, 149 (1961)

161) GASPAROTTO, G., G.MONTI, R.BERTAMINO, R.NUNZI:
Studio delle immuno-globuline sieriche in 49 casi di lepra lepromatosa.
Atti Soc. med.-chir. Padova, 41, 185 (1967)
Ref. in: Excerpta medica (Section XIII), 23 (1969), Nr. 192

162) GAUGAS, J.M.:
Effect of X-irradiation and thymectomy on the development of Mycobacterium leprae infection in mice.
Brit. Journ. Exp. Path., 48, 417 (1967),

163) GAUGAS, J.M.:
Enhancing effect of antilymphocytic globulins on human leprosy infection in thymectomized mice.
Nature, 220, 1246 (1968)

164) GAUGAS, J.M., R.J.W.REES:
Enhancing effect of antilymphocytic serum on mycobacterial infections in mice.
Nature, 219, 408 (1968)

165) GAUGAS, J.M., R.J.W.REES, A.G.M.WEDDELL, E.PALMER:
Reversal effect of thymus grafts on lepromatous leprosy in thymectomized-irradiated mice.
Internat. Journ. Leprosy, 39, 388 (1971)

166) GHOSH, S., R.BOSE:
Vole bacillus vaccine as an immunity agent in leprosy.
Bull. Calcutta School Trop. Med., 13, 134 (1965)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 63, 1098 (1966)

167) GHOSH, S., B.K.DAS:
Observations on the value of B.C.G. vaccination for the prevention of leprosy.
Bull. Calcutta School Trop. Med., 14, 54 (1966)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 64, 508 (1967)

168) GHOSH, S., A.T.MUKERJEE:
ABO group distribution amongst leprosy patients.
Bull. Calcutta School Trop. Med., 18, 47 (1970)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 68 (1971), Nr. 1978

169) GIRARD, G.:
A propos des relations entre la lèpre et la tuberculose. Deux documents peu connus.
Rev. Méd. Hyg. d'Outre-Mer, 33, 54 (1961)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 58, 919 (1961)

170) GODAL, T., B.MYKLESTAD, D.R.SAMUEL, B.MYRVANG:
Characterization of the cellular immune defect in lepromatous leprosy: a specific lack of circulating Mycobacterium leprae-reactive lymphocytes.
Clin. Exp. Immunol., 9, 821 (1971)

171) GODAL, T., R.J.W.REES:
Fate of Mycobacterium leprae in macrophages of patients with lepromatous or tuberculoid leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 38, 439 (1970)

172) GODAL, T., R.J.W.REES, J.O.LAMVIK:
Lymphocyte-mediated modification of blood-derived macrophage function in vitro; inhibition of growth of intracellular mycobacteria with lymphokines.
Clin. Exp. Immunol., 8, 625 (1971)

173) GOIHMAN-YAHR, M., R.W.FERRARESI, S.RAFFEL:
Passive transfer of hypersensitivity to lepromin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 130, 390 (1969)

174) GOIHMAN-YAHR, M., S.RAFFEL, R.W.FERRARESI:
Tissue reactions to lepromin in normal animals.
Journ. Invest. Derm., 51, 19 (1968)

175) GOIHMAN-YAHR, M., S.RAFFEL, W.FERRARESI:
Cross reactivity of lepromin with other mycobacterial antigens.
Internat. Journ. Leprosy, 36, 129 (1968)

176) GOIHMAN-YAHR, M., S.RAFFEL, R.W.FERRARESI:
Cross reactions of lepromin.
Internat. Arch. Allergy Appl. Immun., 36, 450 (1969)

177) GOIHMAN-YAHR, M., S.RAFFEL, R.W.FERRARESI:
Effects of methotrexat upon the experimental Mitsuda reaction.
Journ. Invest. Derm., 53, 217 (1969)

178) GROTEPASS, F.W.K., D.H. de KOCK, R.KOOIJ:
Some biochemical aspects of the lepromin reaction pattern evoked by normal liver preparation.
Leprosy Review, 33, 129 (1962)

179) GUINTO, R.S.:
Skin tests in leprosy.
Ann. New York Acad. Sciences, 154, 149 (1968)

180) GUINTO, R.S., J.A.DOULL, E.B.MABALAY:
Tuberculinazation and reactivity to lepromin. Association between lepromin and tuberculin reactions in School children in Cordova and Opon, Cebu, Philippines.
Internat. Journ. Leprosy, 23, 32 (1955)

181) GUINTO, R.S., M.C.MABALAY:
A note on the tuberculin reaction in leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 30, 278 (1962)

182) GUINTO, R.S., M.C.MABALAY:
The tuberculin reaction in leprosy.
Journ. Philippine Med. Ass., 39, 347 (1963)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 61, 159 (1964)

183) GUINTO, R.S., M.C.MABALAY, J.A.DOULL:
Cutaneous responses to lepromin and to other mycobacterial antigens.
Internat. Journ. Leprosy, 30, 152 (1962)

184) GUINTO, R.S., M.C.MABALAY, J.A.DOULL:
Reactivity to lepromin and various tuberculines as affected by recent and older BCG vaccination.
Internat. Journ. Leprosy, 30, 284 (1962)

185) GUINTO, R.S., J.G.TOLENTINO, M.C.MABALAY:
Erythema nodosum leprosum. Clinical evaluation studies in lepromatous leprosy.
Journ. Philippine Med. Ass., 38, 929 (1962)
Ref. in Trop. Dis. Bull., 60, 641 (1963)

186) GUINTO, R.S., H.W.WADE:
Results of tests with serial dilutions of lepromin in separate groups of normal young children with a comparison of two lepromins and the Dharmendra antigen.
Internat. Journ. Leprosy, 26, 328 (1958)

187) HAN, S.H., J.J.TSENG:
Normal lymphocyte transfer reaction in leprosy patients.
Abstracts of Xth Int. Congress for Microbiology, Mexico 1970, p. 80, Abstract Dc-5

188) HAN, S.H., R.S.WEISER, S.T.KAU:
Prolonged survival of skin allografts in leprosy patients.
Internat. Journ. Leprosy, 38, 353 (1970)

189) HAN, S.H., R.S.WEISER, S.T.KAU:
Prolonged survival of skin allografts in leprosy patients.
Internat. Journ. Leprosy, 39, 1 (1971)

190) HAN, S.H., R.S.WEISER, P.P.LING:
Inhibition of macrophage migration by lymphocytes from leprosy patients in the presence of PPD and extracts of Mycobacterium leprae.
Internat. Journ. Leprosy, 38, 356 (1970)

191) HAN, S.H., R.S.WEISER, J.J.TSENG:
Lymphotoxin production in leprosy patients.
Internat. Journ. Leprosy, 38, 356 (1970)

192) HANKS, J.H.:
A study of the bacilli in tissue cultures of lepromata in serum media.
Internat. Journ. Leprosy, 15, 21 (1947)

193) HANKS, J.H.:
The fate of leprosy bacilli in fibroblasts cultivated from macular and tuberculoid lesios.
Internat. Journ. Leprosy, 15, 31 (1947)

194) HANKS, J.H.:
The fate of leprosy bacilli in fibroblasts cultivated from lepromatous lesions.
Internat. Journ. Leprosy, 15, 48 (1947)

195) HANKS, J.H.:
Immunology and serology. Implication of skin and serologic reactivity.
Trans. Leonard Wood Memorial - John Hopkins Univ. Symposium on Research in Leprosy, p. 36 (1961), zitiert nach SKINSNES (441)

196) HANKS, J.A., H.ABE, T.NAKAYAMA, M.TUMA, L.M.BECHELLI, V.MARUNEZ DOMINGUEZ:
Studies towards the standardization of lepromin.
Bull. World Hlth Org., 42, 703 (1970)

197) HANKS, J.H., J.M.M.FERNANDEZ:
Enhancement of resistance to murine leprosy by BCG plus specific antigen.
Internat. Journ. Leprosy, 24, 65 (1956)

198) HARLAND, P.S.E.G.:
Tuberculin reactions in malnourished children.
Lancet, 2, 719 (1965)

199) HART, P.D'A., R.J.W.REES:
Lepromin and Kveim antigen reactivity in man, and their relation to tuberculin reactivity.
Brit. Med. Bull., 23, 80 (1967)

200) HAYASHI, F.:
Mitsuda's skin reaction in leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 1, 31 (1933)

201) HILSON, G.R.F.:
Observations on the inoculation of M.leprae in the foot pad of the white rat.
Internat. Journ. Leprosy, 33, 662 (1965)

202) HINDEN-LENZLINGER, M.:
Über den Lepromintest in einem Gebiet ohne endemische Lepra.
Dermatologica, 140, Suppl. II, 35 (1970)

203) HSUEN, J., E.THOMAS, G.JESUDIAN:
ABO blood groups and leprosy.
Leprosy Review, 34, 143 (1963)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 60, 1121 (1963)

204) IGNACIO, J.L., C.A.PALAFOX, F.A.JOSE:
Mitsuda reactions induced by repeated lepromin testing in children removed at birth from their leprous parents.
Internat. Journ. Leprosy, 23, 259 (1955)

205) ISHIHARA, S.:
A study of the serum proteins in leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 21, 187 (1953)

206) IVANOVA, N.A.:
Some aspects of the pathogenesis and pathomorphology of leprosy.
Bull. World Hlth. Org., 46, 515 (1972)

207) JADIN, J.:
La multiplication de Mycobacterium leprae sur fibroblastes de peau humaine.
Bull. Acad. Natn. Méd., 150, 612 (1966)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 64, 631 (1967)

208) JAMISON, D.G., R.L.VOLLUM:
Tuberculin conversion in leprous families in northern Nigeria.
Lancet, 2, 1271 (1968)

209) JHA, P., K.BALAKRISHNAN, G.P.TALAWAR, L.K.BHUTANI:
Status of humoral immune response in leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 39, 14 (1971)

210) JOB, C.K.:
Exacerbated lesions in leprosy.
Reports on the Vth Conference of the Indian Association of Leprologists, Report 2,
Ref. in: Leprosy Review, 36, 101 (1965)

211) JOB, C.K.:
Isopathic phenomenon in lepromatous leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 37, 365 (1969)

212) JOB, C.K.:
Lysosomal activity of macrophages in leprosy.
Arch. Path., 90, 547 (1970)

213) JOB, C.K., S.GUDE, V.P.MACADAN:
Erythema nodosum leprosum, a clinico-pathologic study.
Internat. Journ. Leprosy, 32, 177 (1964)

214) KABAKOV, E.N.:
Detection of C-reactive protein in leprosy.
Zh. Mikrob. Epid. Immunbiol., 3, 48 (1961)
Ref. in: Abstracts of Soviet Medicine, Part B (1961), No. 3257

215) KANAAR, P.:
Tissue reactivity to tuberculin and ink in lepromatous leprosy with respect to the "isopathic phenomenon".
Derm. Int. (Philadelphia), 6, 11 (1967)
Ref. in: Excerpta medica (Section XIII), 22 (1968), Nr. 3020

216) KARAT, A.B.A., S.KARAT, C.K.JOB, M.A.FURNESS:
Acute exsudative arthritis in leprosy - rheumatoid-like syndrome in association with erythema nodosum leprosum.
Brit. Med. Journ. 3, 770 (1967)

217) KARAT, A.B.A., S.KARAT, C.K.JOB, D.SUDARSANAM:
Acute necrotizing lepromatous lymphadenitis: an erythema-nodosum-leprosum-like reaction in lymph nodes.
Brit. Med. Journ., 4, 223 (1968)

218) KATZ, S.J., B.H.de BETZ, N.ZAIAS:
Production of macrophage inhibitory factor by patients with leprosy.
Archives of Dermatology, 103, 358 (1971)

219) KENT, J.F., A.G.OTERO, R.E.HARRIGAN:
Relative specifity of serologic tests for syphilis in Mycobacterium leprae infection.
Amer. Journ. Clin. Path., 27, 539 (1957)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 54, 1422 (1957)

220) KHANOLKAR, V.R.:
Pathology of leprosy.
In: COCHRANE und DAVEY (106), pp. 125-151

221) KHANOLKAR, V.R., R.G.COCHRANE:
The dimorphous macular lesion in leprosy.
Indian Journ. Med. Science, 10, 499 (1956)
Ref. in: Trop. Dis. Bull. 53, 1434 (1956)

222) KHULLER, G.K., D.SUBRAHMANYAM:
Antibodies to Mannophosphoinositides in leprosy patients.
Internat. Journ. Leprosy, 38, 365 (1970)

223) KIRCHHEIMER, W.F., E.E.STORRS:
Attempts to establish the armadillo (Dasypus novemcinctus Linn.) as a model for the study of leprosy. I. Report of lepromatoid leprosy in an experimental infected armadillo.
Internat. Journ. Leprosy, 39, 693 (1971)

224) KLINGMÜLLER, G.:
Pathogenese und Klinik der Lepra.
In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten (Ergänzungswerk), hrsg. von J.JADASSOHN, Vierter Band /Teil 1B, pp. 1-331, Berlin-Heidelberg-New York (1970): Springer

225) KLOKKE, A.H., A.BHAKTAVIZIAM, B.SUBRAMANIAM:
The isopathic phenomenon in infiltrated tuberculoid and macular tuberculoid leprosy. A comparative histologic study of the tissue response produced by cotton pellet implantation and lepromin injection.
Internat. Journ. Leprosy, 35, 477 (1967)

226) KOHSAKA, K., T.MORI, S.NISHIMURA:
Transmission of leprosy bacillus into immunological tolerance-treated mice.
Lepro, 33, 303 (1964)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 62, 880 (1961)

227) KOLESOV, K.A.:
Trial of a protein fraction of Stefanskii's mycobacterium as antigen for accelerated lepromintest.
Vestn. Derm. i Vener., 6, 37 (1958)
Ref. in: Abstracts of Soviet Med., Part B (1960), 237

228) KOOIJ, R.:
The nature of the Kveim reaction.
Acta med. scand., 176, Supplement 425, 79 (1964)

229) KOOIJ, R.:
Immunological aspects of the lepromin reaction. Positive "lepromin" reactions with a cow spleen suspension.
Internat. Journ. Leprosy, 39, 522 (1971)

230) KOOIJ, R., T.GERRITSEN:
Positive "lepromin" reactions with suspension of normal tissue particles.
Internat. Journ. Leprosy, 24, 171 (1956)

231) KOOIJ, R., T.GERRITSEN:
The nature of the Mitsuda and the Kveim reactions.
Dermatologica, 116, 1 (1958)

232) KUNDU, S.K., S.GHOSH:
Precipitable antibody in leprosy against homologous skin antigen.
Bull. Calcutta School Trop. Med., 16, 78 (1968),
Ref. in: Internat. Journ. Leprosy, 38, 107 (1970)

233) KUPER, S.W.A.:
Tuberculin and lepromin sensitivity in the south african Bantu. A pilot study.
Lancet, 1, 996 (1955)

234) KUPER, S.W.A.:
Histological changes in the lepromin reaction induced by BCG in leprosy.
In: Trans. Chest and Heart Dis. Confer. London (1958), p. 67, zitiert nach REES (351)

235) KUPER, S.W.A.:
The lepromin reaction.
In: COCHRANE und DAVEY (106), pp. 183-189

236) KWAPINSKI, J.B.G., J.O.de ALMEIDA, E.H.KWAPINSKI:
Immunological determination of Mycobacterium leprae by means of cytoplasmic antigens.
Bull. World Hlth. Org., 46, 509 (1972)

237) LANGUILLON, J.:
Classification immunologique de la lèpre.
Bull. Soc. Path. Exot., 57, 424 (1964)

238) LANGUILLON, J.:
La régression tuberculoide dans la lèpre lépromateuse.
Bull. Soc. Path. Exot., 58, 780 (1965)

239) LANGUILLON, J.:
Les classifications de la lèpre. Pour une classification immunologique.
Méd. Trop. (Marseille), 26, 115 (1966)
zitiert nach LANGUILLON und CARAYON (241)

240) LANGUILLON, J., R.BOISSAN, P.PICART:
La C réactive protéine dans la maladie de Hansen.
Méd. Trop. (Marseille), 20, 365 (1960)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 57, 1072 (1960)

241) LANGUILLON, J., A.CARAYON:
Précis de Léprologie.
Paris (1969): Masson & Cie

242) LANGUILLON, J., J.LINHARD, G.DIEBOLT:
Groupes sanguines: hémoglobines anormales et lèpre.
Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Lang. Fr., 16, 581 (1971), Ref. in: Trop. Dis. Bull., 69 (1972), Nr. 1683

243) LANGUILLON, J., H.PLAGNOL, P.GIRAUDEAU:
L'insuffisance de la corticosurrénale dans la lèpre lépromateuse - essai pathogénie de la réaction lépreuse.
Bull. Soc. Path. Exot., 59, 740 (1966)

244) LATAPI, F., A.C.ZAMORA:
The "spotted" leprosy of Lucio - an introduction to its clinical and histological study-.
Internat. Journ. Leprosy, 16, 421 (1948)

245) LECHAT, M.F., W.B.BIAS, R.S.GUINTO, B.H.COHEN, J.G.TOLENTINO, R.M.ABALOS:
A study of various blood groups systems in leprosy patients and contacts in Cebu, Philippines.
Internat. Journ. Leprosy, 36, 17 (1968)

246) LECHAT, M.F., J.CLOSE, E.ROBYUS:
L'Électrophorèse des protéines sériques chez les lépreux congolais.
Ann. Soc. Belge Méd. Trop., 41, 535 (1961)

247) LEIDER, M.B.SULZBERGER:
Studies in the allergy of infection. I. Response of the skin to BCG vaccination in various categories of tuberculin sensitivity.
Journ. Invest. Derm., 13, 249 (1949)

248) LEIKER, D.L.:
Epidemiological and immunological surveys in Netherlands and New Guinea.
Leprosy Review, 31, 241 (1960)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 58, 72 (1961)

249) LEIKER, D.L.:
Studies in the lepromin test. I. The influence of the bacillary and tissue components in dilutions of lepromin.
Internat. Journ. Leprosy, 29, 157 (1961)

250) LEIKER, D.L.:
Studies in the lepromintest. II. Time of reading and ulceration of the lepromin reaction.
Internat. Journ. Leprosy, 29, 168 (1961)

251) LEIKER, D.L.:
Studies in the lepromin test. III. Influence of tuberculosis contact and other factors on the size of the lepromin reaction.
Internat. Journ. Leprosy, 29, 488 (1961)

252) LEIKER, D.L.:
Studies in the lepromin test. VI. Influence of leprosy on the reactions to lepromin, tuberculin, and the "875 bacillus".
Internat. Journ. Leprosy, 29, 496 (1961)

253) LEIKER, D.L.:
Classification of leprosy.
Leprosy Review, 37, 7 (1966)

254) LEIKER, D.L.:
Intradermal tests with mycobacterial substances and normal tissue suspensions.
Internat. Journ. Leprosy, 36, 52 (1968)

255) LEIKER, D.L., Y.OTSYULA, M.ZIEDSES DES PLANTES:
Effect of BCG vaccination on leprosy in Kenya.
Leprosy Review, 39, 84 (1968)
Ref. in: Excerpta medica (Section XIII) 23 (1969), Nr. 190

256) LEIKER, D.L., Y.OTSYULA, M.ZIEDSES DES PLANTES:
Leprosy and tuberculosis in Kenya.
Leprosy Review, 39, 77 (1968)
Ref. in: Excerpta medica (Section XIII), 22 (1968), Nr. 3677

257) LEON, A.P., C.CANO, F.LATAPI, M.MALARCA:
Diagnóstico serológico de la lepra. Evaluación de la especifidad y sensibilidad de una reacción de fijación del complemento y una reacción de precipitación para el diagnóstico de la lepra.
Revta Invest. Salud. Públ., 29, 65 (1969)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 67 (1970), Nr. 597

258) LEON, A.P., C.CANO, F.LATAPI, M.MALARCARA:
Ulteriores investigaciones sobre el diagnóstico serológico de la lepra. II. Efecto del tiempo de evolución y tratamiento sobre el resultado de la reacción de fijación del complemento en comparición con la baciloscopia.
Revta. Invest. Salud Públ., 30, 217 (1970)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 68 (1971), Nr. 1234

259) LEVINE, M.:
Hemagglutination of tuberculin sensitized sheep cells in Hansen's Disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 76, 171 (1951)

260) LEVY, L., L.P.MURRAY, C.C.SHEPARD:
A comparative study of mouse foot pad inoculation of skin biopsy specimen from patients with lepromatous leprosy in San Francisco and Atlanta.
Internat. Journ. Leprosy, 38, 54 (1970)

261) LIM, S.D., R.M.FUSARO:
Leprosy I. $Beta_{2A}$ and $beta_{2M}$ immunglobulins in leprosy sera.
Archives of Dermatology, 89, 86 (1964)

262) LIM, S.D., R.M.FUSARO:
Leprosy II. IgA and IgM immunproteins in leprosy sera.
Internat. Journ. Leprosy, 35, 355 (1967)

263) LIM, S.D., R.M.FUSARO:
Leprosy III. A comparison of IgA and IgM immunproteins of patients with pulmonary tuberculosis and leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 35, 361 (1967)

264) LIM, S.D., R.M.FUSARO:
Leprosy IV. The quantitation of immune globulins (IgG, IgA, IgM) in leprosy sera.
Internat. Journ. Leprosy, 36, 144 (1968)

265) LIM, S.D., R.M.FUSARO:
Leprosy V. A quantitative comparison of immune globulin (IgG, IgM, IgA) in the sera of patients with pulmonary tuberculosis and patients with leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 36, 154 (1968)

266) LIND, A.:
Serological studies of mycobacteria by means of diffusion- in gel-techniques.
II. Investigation of the precipitins formed after infection with M.tuberculosis and their relation to antibodies demonstrated by Middlebrook-Dubos hemagglutination test.
Internat. Arch. Allergy Appl. Immun., 16, 336 (1960)

267) LOWE, J., DHARMENDRA:
Studies of the lepromin test. (4) The early reaction to lepromin, its nature and its relation to the classical Mitsuda reaction.
Leprosy in India, 13, 81 (1941),
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 39, 227 (1942)

268) LOWE, J., F.McNULTY:
Tuberculosis and leprosy. Immunological studies.
Leprosy Review, 24, 61 (1953)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 50, 948 (1953)

269) LOWE, J., F.McNULTY:
Tuberculosis and leprosy: immunological studies in healthy persons.
Brit. Med. Journ., 2, 579 (1953)

270) MACKANESS, G.B.:
The immunological basis of acquired cellular resistance.
Journ. Exp. Med., 120, 105 (1964)

271) MACKANESS, G.B.:
The influence of immunologically committed lymphoid cells on macrophage acitivity in vivo.
Journ. Exp. Med., 129, 973 (1969)

272) MACKANESS, G.B., R.V.BLANDEN:
Cellular immunity.
Progress Allergy, 11, 89 (1967)

273) MAEDA, M.:
Skin reactions caused by tissue suspensions.
Lepro, 33, 7 (1964), Ref. in: Trop. Dis. Bull., 61, 1216 (1964)

274) MAEDA, M., K.NAKAMURA:
Immunogenicity of Mitsuda antigen in guinea-pigs.
Lepro, 34, 321 (1965), zitiert nach
SHEPARD und SAITZ (436)

275) MANNWEILER, E., R.GEISTER, H.E.KRAMPITZ:
Immunglobulin-Konzentration in Seren ost-
afrikanischer Schlafkranker, Lepröser und
Gesunder.
Zschrft Tropenmed. Parasit., 20, 123 (1969)

276) MARIE-SUZANNE (Schwester), R.SOHIER, R.NOEL:
Etude comparative d'un bacille acido-résistant
isolé par culture d'un léprome humain et
du bacille de Hansen.
Ann. Inst. Pasteur, 81, 238 (1951)

277) MARUNA, R.F.L., E.GRÜNDIG, M.SIMANYI, K.WEITHALER:
Klinisch-chemische Untersuchungen mit Seren
von Leprakranken.
Zschrft. Tropenmed. Parasit., 21, 425 (1970)

278) MATSANIOTIS, M., C.TSENGHI, C.ECONOMOU-MAVROU
C.METAXOTOU-STAVRIDAKI:
B.C.G. and the tuberculin test.
Lancet, 1, 892 (1969)

279) MATTHEWS, L.J., J.R.TRAUTMAN:
Cryoglobulinemia in leprosy.
Derm. Int. (Philadelpia), 4, 164 (1965)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 64, 1330 (1967)

280) MATTHEWS, L.J., J.R.TRAUTMAN:
Clinical and serological profils in leprosy.
Lancet, 2, 915 (1965)

281) MAYAMA, A.:
Immunological studies with serum lipoprotein
fractions isolated from leprosy patients.
Lepro, 29, 100 (1960)
Ref. in: Abstracts of Jap. Med. (1962), Nr. 2847

282) MAYAMA, A.:
Studies on erythema nodosum leprosum. 3rd
report.
Lepro, 37, 41 (1968),
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 65 (1968), Nr. 2819

283) McFADZEAN, J.A.:
Tuberculosis and leprosy. Cross desensitization
between tuberculin and lepromin.
Internat. Journ. Leprosy, 28, 44 (1960)

284) McFADZEAN, J.A.:
The skin reactions of patients with leprosy to the intradermal inoculation of mycobacterial antigens.
Transactions Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 56, 407 (1962)

285) McKINLEY, B.:
The present status of diagnostic skin tests in leprosy
Internat. Journ. Leprosy, 6, 33 (1938)

286) MEDICAL RESEARCH COUNCIL:
BCG and vole bacillus vaccins in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life.
Brit. Med. Journ., 1, 973 (1963)

287) MERKLEN, E.P., F.COTTENOT:
Présence d'anticorps dans les sérums de lépreux.
Bull. Soc. Path. Exot., 62, 982 (1969)

288) MERKLEN, F.P., F.COTTENOT, P.GALISTIN:
Anticorps mis en évidence par immunofluorescence dans des sérums de lèpre humaine.
Comptes Rendus Acad. Sci., 257, 2212 (1963)

289) MERKLEN, F.P., J.C.POZIER:
Essai de provocation de transformation lymphoblastique des lymphocytes de 29 lèpres par la phythemagglutinine et par une suspension de broyat de léprome murin.
Arch. Belges Derm., 26, 421 (1970)
Ref. in: Excerpta medica (Section XIII) 26 (1972), Nr. 254

290) MIDDLEBROOK, G.:
Immunology in leprosy. I. General aspects of the immunology of mycobacterial infection.
In: COCHRANE und DAVEY (106), pp. 152-156

291) MIDDLEBROOK, G., R.J.DUBOS:
Specific serum agglutination of erythrocytes sensitized with extracts of tubercle bacilli.
Journ. Exp. Med., 88, 521 (1948)

292) MILLER, J.F.A.P., S.M.A.DOAK, A.M.CROSS:
Role of the thymus in the recovery of the immune mechanisms in the irradiated adult mouse.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 112, 785 (1963)

293) MIRANDA, R.N.:
A esporotrichose.
Rev. Med. Parana, 24, 23 (1955)
zitiert nach MIRANDA (296)

294) MIRANDA, R.N.:
Lepromino-reação.
Anais Facul. Med. Univ. do Paraná, 5, 153 (1962)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 61, 673 (1964)

295) MIRANDA, R.N.:
Faria reaction.
Publicações do Centro de Estudos leprológicos, 3, No. 2,6 (1963)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 61, 1143 (1964)

296) MIRANDA, R.N.:
The importance of late intradermal reaction (the Mitsuda phenomenon).
Dermatologia Internationalis, 8, 79 (1969)

297) MITSUDA, K.:
On value of skin reaction of suspension of leprous nodules.
Japanese Journ. Derm. Urol., 19, 697 (1919)
Nachdruck in: Internat. Journ. Leprosy, 21, 347 (1953)

298) MITTAL, M.M., S.C.AGARWAL, H.B.MAHESWARI, S.KUMAR:
Renal lesions in leprosy.
Arch. Path., 93, 8 (1972)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 69 (1972), Nr. 928

299) MITTAL, M.M., K.SAHA, P.L.SHALI, D.N.SHIVPURI:
A study of Prausnitz-Küstner reaction in leprosy.
Clin. Exp. Immunol., 8, 657 (1971)

300) MONTESTRUC, E.:
La "C reactive protein" dans l'infection lépreuse.
Bull. Soc. Path. Exot., 52, 561 (1959)

301) MONTESTRUC, E.:
The C-reactive protein in the serum of lepromatous cases in lepra reaction.
Internat. Journ. Leprosy, 28, 140 (1960)

302) MONTESTRUC, E., D.GARCIN, R.BERDONNEAU, J.BENOIST:
Endémicité lépreuse et vaccination par le B.C.G. de certain categories d'enfants (contacts et non contacts) à la Martinique.
Internat. Journ. Leprosy, 27, 97 (1959)

303) MONTESTRUC, E., F.PAPA, G.HERMANTIN:
Les examens biologiques des états inflammatoire en practique léproligique, plus particulièrement dans les réactions lépreuses.
Bull. Soc. Path. Exot., 55, 16 (1962)

304) MONTI, G., E.NUNZI, R.BERTAMINO:
Aspetti immunologici della lepra.
Boll. Ist. Sieroter (Mailand), 47, 263 (1968)
Ref. in: Internat. Journ. Leprosy, 38, 226 (1970)

305) MUELLING, R.J., C.GOETZ, H.ROSS:
Serum protein pattern in leprosy. I. Carville study.
Internat. Journ. Leprosy, 28, 144 (1960)

306) MUIR, E.:
Lepra reaction and the general adaptation syndrome.
Leprosy Review, 33, 240 (1962)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 60, 131 (1963)

307) MUKERJEE, N., S.KUNDU:
The late lepromin reaction in subsided lepromatous cases.
Internat. Journ. Leprosy. 29, 14 (1961)

308) MUKHERJI, A., A.K.SIRCAR:
Experimental human leprosy in the footpad of mice.
Leprosy Review, 37, 39 (1966)

309) MUROHASHI, T., K.YOSHIDA:
Cultivation of Mycobacterium leprae in cell-free, semi- synthetic soft agar media.
1. First attempts to cultivate the organism from leprous nodules.
Japan. Journ. Bacteriol., 24, 202 (1969)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 66 (1969), Nr. 1963

310) NAKAMURA, K., S.HISAI:
An accelerated growth of M.leprae in the foot-pads of the golden hamsters, treated with thymectomy and testosterone-administration.
Lepro, 38, 45 (1969)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 67 (1970), Nr. 1007

311) NAKAYAMA, S., T.KOZAWA, M.ITO:
Study on bacteria examined in leprosy patients. I. On isolation of Candida from leprosy patients.
Ann. Report Nat. Inst. Leprosy Research No. 7, (1961), 30, zitiert nach BULLOCK (82)

312) NAVALKAR, R.G.:
Immunologic study in leprosy. I. Demonstration of antibodies in sera of leprosy patients using mycobacterial antigen.
Japanese Journ. Exp. Med., 40, 467 (1970)

313) NAVALKAR, R.G., M.NORLIN, Ö.OUCHTERLONY:
Characterization of leprosy sera with various mycobacterial antigens using double diffusion-in-gel analysis.
Internat. Arch. Allergy Appl. Immunol., 25,105 (1964)

314) NAVALKAR, R.G., M.NORLIN, Ö.OUCHTERLONY:
Characterization of leprosy sera with various mycobacterial antigens using double diffusion-in-gel analysis II.
Internat. Arch. Allergy Appl. Immunol., 28, 250 (1965)

315) NEGRO VASQUEZ, E.:
Alergia e immunidad en la lepra.
Arch. Med. Cir. Esp., 36, 185 (1933)
zitiert nach REES (351)

316) NELSON, D.S., M.NELSON, J.M.THURSTON, M.F.R. WATERS, J.M.PEARSON:
Phythaemagglutinin- induced lymphocyte transformation in leprosy.
Clin. Exp. Immunol., 9, 33 (1971)

317) NEWBERRY, W.M., J.W.CHANDLER, T.D.Y.CHIN, C.H.KIRKPATRICK:
Immunology of the mycosis. 1. Depressed lymphocyte transformation in chronic histoplasmosis.
Journ. Immunol., 100, 436 (1968)

318) NEWELL, K.W.:
An epidemiologist's view of leprosy.
Bull. World Hlth. Org., 34, 827 (1966)

319) NIKITINA, N.N., A.A.STUDNITSIN, V.F.SHUBIN:
Problems connected with the control of leprosy in the U.S.S.R..
Vestn. Derm. i Vener., 11, 3 (1960)
Ref. in: Abstracts of Soviet Med., Part B, 1322 (1961)

320) NORLIN, M., G.NAVALKAR, Ö.OUCHTERLONY, A.LIND:
Characterization of leprosy sera with various mycobacterial antigens using double diffusion-in-gel analysis III.
Acta Path. et Microbiol. Scand., 67, 555 (1966)

321) NOWELL, P.C.:
Unstable chromosome changes in tuberculin-stimulated leukocyte cultures from irradiated patients. Evidence for immunologically committed, long-lived lymphocytes in human blood.
Blood, 26, 798 (1965)

322) OLITZKI, A.L., D.GODINGER:
Studies on Mycobacterium leprae in media enriched by mycobacterial extracts.
Internat. Journ. Leprosy, 35, 154 (1967)

323) OLMOS CASTRO, N., P.B.ARCURI:
Lepromin hypersensitivity induced by integral lepromin in persons presumably free from leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 25, 375 (1957)

324) OLMOS CASTRO, N., P.B.ARCURI:
Correlation between the reaction to leprolin and lepromin in persons hypersensitive to M.leprae.
Internat. Journ. Leprosy, 32, 211 (1964)

325) OLMOS CASTRO, N., A.A.BONATTI:
Contribution to the study of the serology of leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 19, 309 (1951)

326) OPPENHEIM, J.J.:
Relationship of vitro lymphocyte transformation to delayed hypersensitivity in guinea-pigs and man.
Fed. Proc., 27, 21 (1968), zitiert nach NELSON et al. (316)

327) ORBANEJA, J.G., G.A.PEREZ, E.ARJONA:
Proteinas plasmaticas en las distintas formas clinicas de la lepra.
In: Memoria del VI Congr. Internat. de Leprologia, Madrid (1953), pp. 777-780, zitiert nach ALMEIDA (10)

328) PADILHA GONÇALVES, A., L.PONTES DE CARVALHO:
Appreciaçao do teste com esporotriquina.
Rev. Med. Parana, 24, 73 (1955)
zitiert nach MIRANDA (296)

329) PALMER, C.E.:
Tuberculin sensitivity and contact with tuberculosis. Further evidence of non-specific sensitivity.
Amer. Rev. Tuberc., 68, 678 (1953)

330) PALMER, C.E., M.W.LONG:
Effects of infection with atypical mycobacteria on BCG-vaccination and tuberculosis.
Amer. Rev. Resp. Dis., 94, 553 (1966)

331) PALMER, E., R.J.W.REES, A.G.M.WEDDELL:
Site of multiplication of human leprosy bacilli inoculated into foot- pads of mice.
Nature, 206, 521 (1965)

332) PARLETT, R.D., G.P.YOUMANS:
Antigenic relationships between mycobacteria as determined by agar diffusion precipitin technique.
Amer. Rev. Tuberc. Pulm. Dis., 73, 637 (1956)

333) PARLETT, R.C., G.P.YOUMANS:
Antigenic relationships between ninety-eight strains of mycobacteria using gel-diffusion precipitation technique.
Amer. Rev. Tuberc. Pulm. Dis., 77, 450 (1958)

334) PATTERSON, R.J., G.P.YOUMANS:
Demonstration in tissue culture of lymphocyte-mediated immunity to tuberculosis.
Infection Immunity, 1, 600 (1970)

335) PATTYN, S.R.:
The multiplication of Mycobacterium leprae in denervated mouse feet.
Ann. Soc. Belge Méd. Trop., 48, 557 (1968)

336) PAULA SOUZA, R., L.M.BECHELLI, N.T.FERRAZ, R.QUAGLIATO:
BCG vivo, de 15 dias e morto em escolares sãos e virgem ou intensificação da lepromino-reação.
Rev. Paul. Tisiol, 16, 79 (1955)
zitiert nach BECHELLI (38)

337) PEARSON, J.M.H., J.H.S.PETIT, L.E.SILTZBACH, D.S.RIDLEY, P.D'A.HART, R.J.W.REES:
The Kveim test in lepromatous and tuberculoid leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 37, 372 (1969)

338) PEPYS, J.?
Agar diffusion reactions in leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 28, 321 (1960)

339) PEPYS, J., R.AUGUSTIN, A.B.PATTERSON:
Common antigenic components of mycobacterial extracts.
Tubercle (London), 40, 163 (1959)
zitiert nach NAVALKAR et al. (313)

340) PETIT, J.H.S., M.F.R.WATERS:
The etiology of erythema nodosum leprosum.
Internat. Journ. Leprosy, 35, 1 (1967)

341) PLACA DE AZEVEDO, M., P.HOMEN DE MELO:
A comparative study of the complementary activity of serum in the polar forms of leprosy and in the leprosy reaction.
Internat. Journ. Leprosy, 34, 34 (1966)

342) POGOVELOV, N.N.:
The employment of BCG vaccine on children born of lepers.
Sborn. Trud. po Lepre, 1, 127 (1957)
Ref. in: Abstracts of Soviet Medicine, Part B, 598 (1959)

343) PORTUGAL, H., M.GIMENEZ:
Histologia da reaçao de Montenegro.
An. Brasil. Derm., 18, 176 (1943)
zitiert nach MIRANDA (296)

344) POTIER, J.C.:
Etude sur la transformation lymphoblastique des lymphocytes de lépreux provoquée par broyat de léprome murin.
Bull. Soc. Path. Exot., 62, 987 (1969)

345) POVEY, M.S., R.J.HORTON:
Leprosy and blood groups.
Leprosy Review, 37, 147 (1966)

346) PRASAD, K.V.N., P.M.ALI:
Some genetic aspects in the epidemiology of leprosy.
Leprosy Review, 38, 49 (1967)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 64, 502 (1967)

347) PTAK, W., J.M.GAUGAS, R.J.W.REES, C.ALLISON:
Immune responses in mice with murine leprosy.
Clin. Exp. Immunol., 6, 117 (1970)

348) RABSON, A.S.:
C-reactive protein in serum of patients with leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 23, 155 (1955)

349) RADNA, R.:
Sur les réactions sérologiques syphilitiques chez les lépreux.
Ann. Soc. Belge Méd. Trop., 19, 413 (1939)

350) REES, R.J.W.:
Limited multiplication of acid-fast bacilli in the food-pads of mice inoculated with Mycobacterium leprae.
Brit. Journ. Exp. Path., 45, 207 (1964)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 61, 929 (1964)

351) REES, R.J.W.:
The significance of the lepromin reaction in man.
Progress in Allergy, 8, 224 (1964)

352) REES, R.J.W.:
Recent bacteriological, immunological and pathological studies on experimental human leprosy in the mouse foot pad.
Internat. Journ. Leprosy, 33, 646 (1965)

353) REES, R.J.W.:
Enhanced susceptibility of thymectomized and irradiated mice infection with Mycobacterium leprae.
Nature, 211, 657 (1966)

354) REES, R.J.W.:
A preliminary review of the experimental evaluation of drugs for the treatment of leprosy.
Transactions Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 61, 581 (1967)

355) REES, R.J.W.:
New prospects for the study of leprosy in the laboratory.
Bull. World Hlth. Org. 40, 785 (1969)

356) REES, R.J.W.:
B.C.G. vaccination in mycobacterial disease.
Brit. Med. Bull., 25, 183 (1969)

357) REES, R.J.W.:
Review of some recent studies on leprosy (1969-1970): The role of lymphokines and lymphocytes in mycobacterial infections.
Internat. Journ. Leprosy, 38, 354 (1970)

358) REES, R.J.W.:
Immunological aspects of experimental leprosy in mouse.
Proc. Roy. Soc. Med., 63, 1060 (1970)

359) REES, R.J.W.:
The Kveim test in leprosy.
Postgrad. Med. Journ., 46, 486 (1970)
Ref. in: Internat. Journ. Leprosy, 38, 455 (1970)

360) REES, R.J.W., K.R.CHATTERJEE, J.PEPYS, R.TEE, M.F.R.WATERS:
Serological studies in leprosy.
In: Anais VIII Congresso Intern. de Leprologia, Rio de Janeiro (1963), vol. 3, pp. 439-444,
zitiert nach ALMEIDA (10)

361) REES, R.J.W., K.R.CHATTERJEE, J.PEPYS, R.D.TEE:
Antigenic studies of other fungi and Mycobacterium leprae.
Amer. Rev. Resp. Dis., 92 (part 2), 139 (1965)

362) REES, R.J.W., E.W.GARBUTT:
Studies on Mycobacterium lepraemurium in tissue culture. I. Multiplication and growth characteristics in cultures of rat fibroblasts.
Brit. Journ. Exp. Path., 43, 221 (1962)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 59, 1072 (1962)

363) REES, R.J.W., R.C.VALENTINE:
The submicroscopical structure of the Mycobacterium leprae. I. Application of quantitative electron microscopy to the study of M.lepraemurium and M.leprae.
In: COCHRANE und DAVEY (106), pp. 26-35

364) REES, R.J.W., M.F.R.WATERS:
Recent trends in leprosy research.
Brit. Med. Bull., 28, 16 (1972)

365) REES, R.J.W., M.F.R.WATERS, A.G.M.WEDDELL, E.PALMER:
Experimental lepromatous leprosy.
Nature, 215, 599 (1967)

366) REES, R.J.W., A.G.M.WEDDELL:
Experimental models for studying leprosy.
Ann. New York Acad. Sciences, 154, 214 (1968)

367) REES, R.J.W., A.G.M.WEDDELL:
An experimental model in mice for studying the reversal reaction.
Abstracts 9th Int. Congr. Leprology, London (1968), Internat. Journ. Leprosy, 36, 629 (1968)

368) REES, R.J.W., A.G.M.WEDDELL, E.PALMER, J.M.H. PEARSON:
Human leprosy in normal mice.
Brit. Med. Journ., 3, 216 (1969)

369) REICH, C.V., J.G.TOLENTINO:
The relationship of C-reactive protein levels in lepromatous leprosy to erythema nodosum leprosum.
Internat. Journ. Leprosy, 35, 470 (1967)

370) REID, J.D.:
Remarks on "The nature and significance of the Kveim test".
Acta Med. Scand., 176 (Supplement 425), 86 (1964)

371) REYES-JAVIER, P.D.:
The isopathic phenomenon of Sagher: Preliminary report on leprosy patients in the Philippines.
Leprosy Review, 35, 97 (1964)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 61, 795 (1964)

372) RIBI, E., C.L.LARSON, R.LIST, W.WICHT:
Immunologic significance of the cell wall of mycobacteria.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 98, 263 (1958)

373) RICH, A.R.:
The pathogenesis of tuberculosis.
Springfield (1951): C.C.Thomas, pp. 358 -365, zitiert nach REES (351)

374) RIDLEY, D.S.:
A bacteriological study of erythema nodosum leprosum.
Internat. Journ. Leprosy, 28, 254 (1960)

375) RIDLEY, D.S.:
Reactions in leprosy.
Leprosy Review, 40, 77 (1969)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 67 (1970), Nr. 1847

376) RIDLEY, D.S., W.H.JOBLING:
A classification of leprosy for research purpose.
Leprosy Review, 33, 119 (1962)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 59, 790 (1962)

377) RIDLEY, D.S., E.H.JOBLING:
Classification of leprosy according to immunity. A five-group system.
Internat. Journ. Leprosy, 34, 255 (1966)

378) RIDLEY, D.S., M.F.WATERS:
Significance of variations within the lepromatous group.
Leprosy Review, 40, 143 (1969), zitiert nach TURK und BRYCESON (458)

379) RODRIGUEZ PARADISI, E., Y.P.de BONAPARTE, M.C.MORGENFELD:
Cultivo de linfocitos en enfermos con lepra lepromatosa.
Leprologia, 12, 61 (1967), Ref. in: Internat. Journ. Leprosy, 38, 102 (1970)

380) RODRIGUEZ PARADISI, E., Y.P. de BONAPARTE, M.C.MORGENFELD:
Blasts in lepromatous leprosy.
Lancet, 1, 308 (1968)

381) RODRIGUEZ PARADISI, E., Y.P. de BONAPARTE, M.C.MORGENFELD:
Responses in two groups of anergic patients to the transfer of leukocytes from sensitive donors.
New Engl. Journ. Med., 280, 859 (1969)

382) RODRIGUEZ PARADISI, E., Y.P. de BONAPARTE, M.C.MORGENFELD, R.L.CABRINI:
Malignant lymphomas in leprosy patients. A clinical and histopathological study.
Internat. Journ. Leprosy, 36, 203 (1968)

383) ROLLIER, R., M.ROLLIER:
L'érythème noueux lépreux. Etude analytique et essai pathogénique.
Ann. Soc. Belge Méd. Trop., 44, 147 (1964)

384) ROSEMBERG, J., M.C.RODNA PASSOS FILHO:
BCG oral e reação leprominica.
Rev. Brasil. Leprologia, 37, 51 (1970)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 69 (1972), Nr. 1409

385) ROSEMBERG, J., N.SOUZA CAMPOS, J.N.AUN:
Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. VI. Inerversão da reação de Mitsuda com o BCG oral em individuos reiteradamente negativos à lepromina durante vários anos.
Rev. Brasil. Leprologia, 20, 67 (1952)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 50, 420 (1953)

386) ROSS, H.S., C.F.BUTLER, R.B.LANKAITIS:
C-reactive protein in the sera of patients with leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 27, 129 (1959)

387) ROTBERG, A.:
Factor N de resistência á lepra e relaçãoes com a reatividado leprominica et tuberculinica; valor duvidoso do BCG na immunização anti-leproso.
Rev. Brasil. Leprologia, 25, 85 (1957)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 55, 50 (1958)

388) ROTBERG, A., L.M.BECHELLI, H.KEIL:
The Mitsuda reaction in a nonleprous area.
Internat. Journ. Leprosy, 18, 209 (1950)

389) RUBINO, M.C.:
Una nueva reacción serológica de la lepra.
Rev. Hig. y Sanidad Pecunarias, 16, 772 (1926)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 24, 215 (1927)

390) RUBINO, M.C.:
Séro-diagnostic de la lèpre par l'agglutino-sédimentation des globules rouges de mouton formolés.
Bull. Soc. Path. Exot., 24, 519 (1931)

391) RUBINO, M.C.:
Séro-diagnostic de la lèpre par l'agglutino-sédimentation des globules de mouton formolés.
Ann. Inst. Pasteur, 47, 147 (1931)

392) RUBINO, M.C.:
Untersuchungen zur Verwendung formolfixierter Hammelblutkörperchen in der Serodiagnostik.
Zbl. Bakteriol, I. Abt.: Originale, 120 378 (1931)

393) RUGE, H.G.S.:
Influence of treatment of biologic false positive syphilis tests in leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 36, 328 (1968)

394) RUGE, H.G.S., G.FROMM, F.FÜHNER, R.S.GUINTO:
Serological findings in leprosy. An investigation into the specifity of various serological tests for syphilis.
Bull. World Hlth. Org., 23, 793 (1960)

395) RUSSELL, D.A., G.C.SCOTT, S.C.WIGLEY:
BCG vaccination in leprosy. A preliminary report of a "blind" controlled trial.
Internat. Journ. Leprosy, 32, 235 (1964)

396) RUSSELL, D.A., G.C.SCOTT, S.C.WIGLEY:
B.C.G. and prophylaxis - the Karimuri trial.
In: Abstracts of papers of Ninth Int. Intern. Lepr. Congr., London (1968) p. 58, zitiert nach BECHELLI und GUINTO (40)

397) SAGHER, F.:
On the nature of the isomorphic and isopathic reactions in man.
Leprosy Review, 30, 138 (1959), zitiert nach: SKINSNES (441)

398) SAGHER, F., E.KOCSARD, E.LIBAN:
Specific tissue alteration in leprous skin. I. Transformation of the tuberculin reaction in leprous patients to leproma-like lesions.
Internat. Journ. Leprosy, 20, 341 (1952)

399) SAGHER, F., KOCSARD, E., E.LIBAN:
Specific tissue alteration in leprous skin.
II. The histology of the tuberculin reaction in leprosy.
Journ. Invest. Derm., 19, 499 (1952)

400) SAGHER, F., E.LIBAN, E.KOCSARD:
Specific tissue alteration in leprous skin.
III. Specific reaction due to various agents.
Journ. Invest. Derm., 20, 343 (1953)

401) SAGHER, F., E.LIBAN, E.KOCSARD:
Specific tissue alteration in leprous skin.
VI. "Isopathic phenomenon" following BCG vaccination in leprous patients.
Arch. Derm. Syph., 70, 631 (1954)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 52, 274 (1955)

402) SAGHER, F., J.SHESKIN, A.ZLOTNICK, J.L.TURK:
Complement and immuneglobulin determination in leprosy and lepra reaction.
Internat. Journ. Leprosy, 39, 541 (1971)

403) SAGHER, F., A.ZUCKERMAN, E.KOCSARD:
Specific tissue alteration in leprous skin.
V. Preliminary note on specific reactions following the inoculation of living micro-organisms ("isopathic phenomenon").
Internat. Journ. Leprosy, 21, 459 (1953)

404) SAHA, K., M.M.MITTAL:
Normal lymphocyte transfer test in leprosy.
Clin. Exp. Immunol., 6, 969 (1970)

405) SAHA, K., M.M.MITTAL:
A study of cell mediated immunity in leprosy: changing trends in the immunological spectrum of the disease.
Clin. Exp. Immunol., 8, 901 (1971)

406) SAHA, N., H.B.WONG, B.BANERJEE, M.O.WONG:
Distribution of ABO blood groups, G-6-PD-deficiency, and abnormal haemoglobins in leprosy.
Journ. Med. Genet., 8, 315 (1971)

407) SALAZAR MALLEN, E., E.AMEZCUA CHAVARRIA, A.ESCOBAR GUTIERREZ:
Estudios de immuno-precipitación en la lepra.
Revta. Invest. Salud.Públ., 27, 3 (1967)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 65 (1968), Nr. 580

408) SALAZAR MALLEN, M., J.MONTES-MONTES, A.ESCOBAR GUTIERREZ, M.E.AMEZCUA CHAVARRIA, A.CHAVEZ:
Estudio de la repuesta immune en la lepra.
Abstracts 10th Intern. Congr. Microbiol.
Mexico (1970), p. 81, Abstract Dc9

409) SALZANO, F.M.:
Blood groups and leprosy.
Journ. Med. Genet., 4, 102 (1967)

410) SALZANO, F.M., B.S.BLUMBERG:
The Australia Antigen in Brazilian healthy persons and in leprosy and leukemia patients.
Journ. Clin. Path., 23, 39 (1970)
Ref. in: Internat. Journ. Leprosy, 38, 457 (1970)

411) SALZANO, F.M., V.M.SUÑE, M.FERLANTO:
New studies on the relationship between blood groups and leprosy.
Acta Genet. (Basel), 17, 530 (1967)

412) SAUL, A., M.DIAZ:
Leprosy and heredity.
Dermatologia, 9, 157 (1965)

413) SAUL, A., O.RODRIGUEZ, J.NOVALES, E.NAVARRO:
Histopatologia de la leprominoreacción a las 4 horas. Correlación entre la presencia o ansencia de bacilo y la classificación de los casos.
Dermatologia (Mexico), 13, 301 (1969)
Ref. in: Internat. Journ. Leprosy, 38, 322 (1970)

414) SAUL, A., N.SEGURA:
Lepra reaction. Its relation with fragmentation of Mycobacterium leprae under sulphone therapy..
Internat. Journ. Leprosy, 34, 17 (1966)

415) SCHLOSSMANN, K.:
Über Gleichgewichtsstörungen der Eiweißkörper im Blutserum Lepröser.
Zschrft. Immunitätsforschung, 68, 154 (1930)

416) SCHMIDT, H.:
Serologische Untersuchungen bei Leprösen.
Hautarzt, 20, 271 (1969)

417) SCHUBART, A.F., A.S.COHEN, E.CALKINS:
Latex-fixation test in rheumatoid arthritis.
New Engl. Journ. Med., 261, 363 (1959)

418) SCHUJMAN, S.:
Intentos de positivizar la lepromino-reacción en los casos lepromatosos, (A) en los casos en actividad, (B) en los casos negativizado o "arrested".
Mem. VI. Congr. Internac. Leprol., Madrid (1953), pp. 509-517, Ref. in: Internat. Journ. Leprosy 21, 592 (1953)

419) SCHUJMAN, S.:
Subsequent evolution of the induced Mitsuda reaction in clinically and bacteriologically negative lepromatous cases.
Internat. Journ. Leprosy, 24, 51 (1956)

420) SCOTT, G.C., S.G.WIGLEY, D.A.RUSSELL:
The Karimuri trial of BCG. 2. Tuberculin reactions in a leprosy-endemic but tuberculosis-free population.
Internat. Journ. Leprosy, 34, 139 (1966)

421) SCOTTI, A.T., D.M.MACKEY, J.R.TRAUTMAN:
Syphilis and biologic false positive reactors among leprosy patients.
Arch. Derm., 101, 328 (1970)
Ref. in: Internat. Journ. Leprosy, 38, 219 (1970)

422) SEGHAL, V.N.:
Electrophoretic pattern of serum proteins in leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 36, 423 (1968)

423) SEGHAL, V.N., J.S.MARTHUR, N.S.N.RAO:
A.B.O.blood groups in leprosy.
Leprosy Review, 37, 221 (1966)

424) SHEAGREN, J.N., J.B.BLOCK, R.J.TRAUTMAN, S.M.WOLFE:
Immunologic reactivity in patients with leprosy.
Ann. Intern. Med., 70, 295 (1969)

425) SHEPARD, C.C.:
The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice.
Journ. Exp. Med., 112, 445 (1960)

426) SHEPARD, C.C.:
Acid-fast bacilli in nasal excretions in leprosy and results of inoculation of mice.
Americ. Journ. Hyg., 71, 147 (1960)

427) SHEPARD, C.C.:
Vaccination against experimental infection with Mycobacterium leprae.
Americ. Jour. Epidem., 81, 150 (1965)

428) SHEPARD, C.C.:
Vaccination against human leprosy bacillus infections of mice: protection by BCG given during incubation period.
Journ. Immunol., 96, 279 (1966)

429) SHEPARD, C.C.:
The first decade in experimental leprosy.
Bull. World Hlth. Org., 44, 821 (1971)

430) SHEPARD, C.C., C.C.CONGDON:
Increased growth of Mycobacterium leprae in thymectomized irradiated mice after foot pad inoculation.
Internat. Journ. Leprosy, 36, 224 (1968)

431) SHEPARD, C.C., M.D.GUINTO:
Immunological identification of foot-pad isolates as Mycobacterium leprae by lepromin reactivity in leprosy patients.
Journ. Exp. Med., 118, 195 (1963)

432) SHEPARD, C.C., C.KIRSH:
Fluorescent antibody stainability and other consequences of the disruption of mycobacteria.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 106, 685 (1961)

433) SHEPARD, C.C., D.H.McRAE:
Mycobacterium leprae in mice: minimal infectous dose, relationship between stainability quality and infectivity, and effect of cortisone.
Journ. Bacteriol., 89, 365 (1965)

434) SHEPARD, C.C., M.A.REDUS:
Effect of immunesuppressive drugs on infection in mice by M.marinum (balnei), M.tuberculosis and M.leprae.
Internat. Journ. Leprosy, 35, 348 (1967)

435) SHEPARD, C.C., E.RIBI:
Cell walls from Mycobacterium tuberculosis (BCG) as vaccine against Mycobacterium leprae in mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 127, 517 (1968)

436) SHEPARD, C.C., E.W.SAITZ:
Lepromin and tuberculin reactivity in adults not exposed to leprosy.
Journ. Immunol., 99, 637 (1967)

437) SILTZBACH, L.E.:
Significance and specifity of the Kveim reaction.
Acta Med. Scand., 176, Suppl. 425, 74 (1964)

438) SILVA, C.:
Vaccinação BCG na lepra. X. Congr. Brasil. Hig., Belo Horizonte, Hospital (Rio de Janeiro), 42, 931 (1952) zitiert nach BECHELLI (38)

439) SILVA, C., A.V.RABELLO NETO, I.CASTRO:
Ação do BCG sôbre a L.R. em comunicantes de casos de lepra.
Bol. Serv. Nac. Lepra (Rio de Janeiro) 14, 124 (1955), zitiert nach BECHELLI (38)

440) SKINSNES, O.K.:
The defense mechanism in leprosy as related to the visceral lesion and malnutrition.
Trans. VII th Intern. Congr. Leprology, Tokyo (1958), p. 222, zitiert nach SKINSNES (441)

441) SKINSNES, O.K.:
Immunity in leprosy. II. The immunological spectrum of leprosy.
In: COCHRANE und DAVEY (106), pp. 156-182

442) SOMMER, E.:
Primary and secondary anergy in sarcoidosis.
Acta Med. Scand., 176, Suppl. 425, 195 (1964)

443) SOUZA CAMPOS, N. de:
BCG in the prophylaxis of leprosy. A preliminary report.
Internat. Journ. Leprosy, 21, 307 (1953)

444) SOUZA CAMPOS, N. de:
Resultados colhidos pela vacinação com BCG e meios de sua avaliação.
Rev. Brasil. Leprologia, 25, 349 (1957) zitiert nach BECHELLI (41)

445) SPICKETT, S.S.:
Genetic mechanisms in leprosy.
In: COCHRANE und DAVEY (106), pp. 98-124

446) SPIELMANN, W., D.TEIXIDOR, W.RENNIGER, T.MATZNETTER:
Blutgruppen und Lepra bei moçambiquanischen Völkerschaften.
Humangenetik, 10, 304 (1970)

447) SUBRAHMANYAM, D., D.R.SINGHVI:
Phosphatide antigens of mycobacteria.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 120, 102 (1965)

448) SUSHIDA, K., N.HIRANO:
The detection of antibodies against "atypical acid-fast bacteria" in the serum of leprosy patients by the Ouchterlony method I.
Lepro, 30, 81 (1961)
Ref. in: Abstracts Jap. Med. (1962), Nr. 1608

449) SUSHIDA, K., N.HIRANO:
The detection of antibodies in the serum leprous patients against acid-fast bacilli antigen by the Ouchterlony method II.
Lepro, 30, 89 (1961)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 59, 364 (1962)

450) SWERTS, L.:
Tests à la tuberculine et à la lépromine dans la chefferie Makoda.
Ann. Soc. Belge Méd. Trop., 35, 801 (1955)

451) SWIFT, T.R.:
Immunologic reactions of lepromatous leprosy.
New Engl. Journ. Med., 286, 894 (1972)

452) TAYLOR, C.E., J.H.HANKS, L.KANT:
The effect of partial purifications of lepromin on the Fernandez- and Mitsuda-type responses in guinea-pigs.
Internat. Journ. Leprosy, 28, 423 (1960)

453) THOR, D.E., R.E.JUREZIZ, S.R.VEACH, E.MILLER, S.DRAY:
Cell migration inhibition factor released by antigen from human peripheral lymphocytes.
Nature, 219, 755 (1968)

454) TISSEUIL, J.:
La lèpre et la tuberculose ne sont pas deux maladies antagonistes.
Rev. Méd. Hyg. d'Outre-Mer, 33, 134 (1961)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 59, 264 (1962)

455) TUMA, M., C.SILVA:
Antigenic relationship between the Hansen bacillus and other mycobacteria.
Internat. Journ. Leprosy, 30, 71 (1962)

456) TURK, J.L.:
Cell-mediated immunological processes in leprosy.
Bull. World Hlth. Org., 41, 779 (1969)

457) TURK, J.L.:
Immunological aspects of clinical leprosy.
Proc. Roy. Soc. Med., 63, 1053 (1970)

458) TURK, J.L., A.D.M.BRYCESON:
Immunological phenomena in leprosy and related disease.
Advances Immunol. 13, 209 (1971)

459) TURK, J.L., M.F.R.WATERS:
Immunological basis for depression of cellular immunity and delayed allergic responses in patients with lepromatous leprosy.
Lancet, 2, 436 (1968)

460) TURK, J.L., M.F.R.WATERS:
Cell-mediated immunity in patients with leprosy.
Lancet, 2, 243 (1969)

461) TURK, J.L., M.F.R.WATERS:
Immunological significance of changes in lymph nodes across the leprosy spectrum.
Clin. Exp. Immunol., 8, 363 (1971)

462) TURK, J.L., D.A.WILLOUGHBY:
Central and peripheral effects of antilymphocyte sera.
Lancet, 1, 249 (1967)

463) ULRICH, M., M.E.PINARDI, J.CONVIT:
A study of antibody response in leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 37, 22 (1969)

464) VAIDYA, M.C., E.PALMER, G.WEDDELL, R.J.W.REES:
A note on the presence of Mycobacterium leprae in the central nervous system of a mouse with lepromatous leprosy.
Journ. Med. Microbiol., 3, 194 (1970)

465) VALDIMARSSON, H., L.HOLTI, H.R.C.RICHES, J.R.HOBBS:
Lymphocyte abnormality in chronic mucocutaneous candidiasis.
Lancet, 1, 1259 (1970)

466) VERMA, R., K.BALAKRISHNAN, D.M.VASUDEVAN, G.P.TALAWAR:
Lymphocytes bearing immunoglobulins determinants in normal human lymph nodes and in patients with lepromatous leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 39, 20 (1971)

467) VERMA, B.S., A.V.DONGRE:
Leprosy and A.B.O. blood groups.
Leprosy Review, 36, 211 (1965)

468) VOGEL, F., J.KRÜGER, Y.K.SONG, G.FLATZ:
ABO blood groups, leprosy and serum proteins.
Humangenetik, 7, 149 (1969)

469) WAALER, E., O.TÖNDER, T.GODAL, E.-J.MILDE, F.SAGHER, J.SHESKIN:
Anti-gamma-globulin activity in leprous lesions.
Internat. Journ. Leprosy, 39, 529 (1971)

470) WADE, H.W.:
Borderline tuberculoid leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 8, 307 (1940)

471) WADE, H.W.:
Lepromin reaction in normal dogs; preliminary report.
Internat. Journ. Leprosy, 9, 39 (1941)

472) WADE, H.W.:
Reactions to tuberculins in leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 18, 373 (1950)

473) WADE, H.W.:
Further regarding the leprominreaction.
Internat. Journ. Leprosy, 29, 1 und 99 (1961)

474) WAGER, O.:
Immunological aspects of leprosy with special reference to autoimmune disease.
Bull. World Hlth. Org., 41, 793 (1969)

475) WAKSMAN, B.H.:
Measurement of cell-mediated immunity.
New Engl. Jour. Med., 286, 431 (1972)

476) WALDORF, D.S., J.N.SHEAGREN, J.R.TRAUTMAN, J.R.BLOCK:
Impaired delayed hypersensitivity in patients with lepromatous leprosy.
Lancet, 2, 773 (1966)

477) WALTER, H., M.BAJATZADEH, G.KELLERMANN, T.MATZUETTER:
Association between leprosy and serum protein groups.
Humangenetik, 10, 298 (1970)

478) WATERS, M.F.R., J.S.F.NIVEN:
Experimental infection of the golden hamster with Mycobacterium leprae.
Internat. Journ. Leprosy, 33, 297 (1965)

479) WATERS, M.F.R., J.S.F.NIVEN:
Experimental infection of the ear and foot pad of the golden hamster with Mycobacterium leprae.
Brit. Journ. Exp. Path., 47, 86 (1966)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 63, 854 (1966)

480) WATERS, M.F.R., R.J.W.REES:
Changes in the morphology of Mycobacterium leprae in patients under treatment.
Internat. Journ. Leprosy, 30, 266 (1962)

481) WATERS, M.F.R., R.J.W.REES, I.SUTHERLAND:
Chemotherapeutic trial in leprosy.
5. A study of methods used in clinical trials in lepromatous leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 35, 311 (1967)

482) WATERS, M.F.R., J.L.TURK, S.N.C.WEMAMBU:
Mechanisms of reaction in leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 39, 417 (1971)

483) WAYSON, N.E.:
Leprosy with tuberculosis in Hawaii.
Public Hlth. Rep., 49, 1201 (1934)
zitiert nach BULLOCK (82)

484) WEDDELL, A.G.M., E.PALMER, R.J.W.REES:
The fate of Mycobacterium leprae in CBA mice.
Journ. Path., 104, 77 (1971)

485) WEDDELL, G., E.PALMER, R.J.W.REES, D.G.JAMISON:
Experimental observation related to the histopathology of leprosy.
In: G.E.W.WOLSTENHOLME und M.O'CONNOR (eds.):
The pathogenesis of leprosy. Ciba Foundation Study Group No. 15, pp. 3-15,
London (1963): Churchill

486) WEISE, H.J.:
Zur Epidemiologie der Lepra in Indien II.
Zschrft. Haut- und Geschlechtskrankheiten 42, 733 (1967)

487) WEMAMBU, S.N.C., J.L.TURK, M.F.R.WATERS, R.J.W.REES:
Erythema nodosum leprosum: a clinical manifestation of the Arthus-phenomenon.
Lancet, 2, 933 (1969)

488) WILLIAMS, R.C., E.C.CATHCART, E.CALKINS, G.F.FITE, J.B.RUBIO, A.S.COHEN:
Secondary amyloidosis in lepromatous leprosy. Possible relationship of diet and environment.
Ann. Int. Med., 62, 1000 (1965)

489) WILLIAMS, R.C., H.G.KUNKEL:
Rheumatoid factor, complement, and conglutinin aberrations in patients with subacute bacterial endocarditis.
Journ. Clin. Invest., 41, 666 (1962)

490) WONG, P.C., C.H.CHAN-TEOH, S.WU, F.H.KENDALL:
Transformation of lymphocytes by phythemagglutinin in leprosy sera.
Internat. Journ. Leprosy, 39, 7 (1971)

491) WORLD HEALTH ORGANIZATION:
Expert Committee on Leprosy. Third Report.
World Hlth. Org. Techn. Rep. Ser., No. 319 (1966)

492) WORLD HEALTH ORGANIZATION:
Memorandum: Immunological problems in leprosy research.
Bull. World Hlth. Org., 43, 879 (1970)

493) WORLD HEALTH ORGANIZATION:
Memorandum: A survey of nutritional-immunological interactions.
Bull. World Hlth. Org., 46, 537 (1972)

494) YANAGISAWA, K.:
The effect of BCG vaccination upon occurrence of leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 26, 325 (1958)

495) YANAGISAWA, K., N.ASAMI:
Studies on the lepromin test. Sensitization of guinea pigs with human leprosy bacilli seperated from leprous nodules by trypsin digestion.
Japan. Journ. Microbiol., 3, 443 (1959)
Ref. in: Trop. Dis. Bull., 58, 808 (1961)

496) YANG, H.Y., O.K.SKINSNES:
Intracellular modulation in cellular immunity. 2. Macrophage enzymes in immunized protein-depleted and control mice during M.lepraemurium infection.
Internat. Journ. Leprosy, 37, 253 (1969)

497) YANG, H.Y., O.K.SKINSNES:
Intracellular modulation in cellular immunity. 3. Macrophage lysosome formation and intracellular interaction with phagosome in murine leprosy.
Internat. Journ. Leprosy, 37, 263 (1969)

498) YANKAH, J.A.K.:
Observation on the frequency of A.B.O. and Rh blood groups in leprosy and non-leprosy people in Ghana.
Leprosy Review, 36, 73 (1965)

499) YOSHIE, Y., I.SUGAWARA:
I. Studies on the cultivation of M.leprae in cell cultures: fibroblast-like histiocytes, L.H.strain, derived from the skin of lepromatous patients as host cells for the cultivation of M.leprae.
Special Issue for the 10th Anniversary of the National Institute for Leprosy Research, Tokyo (1965), pp. 23-26, zitiert nach AVILA und CONVIT (17)

500) YOUMANS, A.S., G.P.YOUMANS:
Effect of trypsin and ribonuclease on the immunogenic activity of ribosomes and ribonucleic acid isolated from Mycobacterium tuberculosis.
Jour. Bacteriol., 91, 2146 (1966)

501) YOUMANS, G.P., A.S.YOUMANS:
Nonspecific factors in resistance of mice to experimental tuberculosis.
Jour. Bacteriol., 90, 1675 (1965)

LEBENSLAUF

Ich wurde am 1. September 1947 als zweites Kind von Gerda und Günter Hentschel in Berlin geboren. Von 1954 bis 1966 ging ich in Berlin zur Schule und bestand am 7. März 1966 die Reifeprüfung an der Droste-Hülshoff-Schule in Berlin-Zehlendorf. Im Oktober 1966 begann ich das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin. Im Wintersemester 1969/70 und Sommersemester 1970 setzte ich mein Studium an der Universität Zürich fort. Anschließend kehrte ich zur Freien Universität zurück und bestand dort am 11. August 1972 die Ärztliche Prüfung. Seit Oktober 1972 arbeite ich in Berlin als Medizinalassistent.

Für die Anregung zu diesem Thema sowie die hilfreiche Unterstützung und das stets fördernde Interesse am Fortgang dieser Arbeit möchte ich an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Raettig, meinem Doktorvater, recht herzlich danken.